平成２１年度経済産業省委託事業

平成２１年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）

事業報告書

平成２２年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所

序

超高齢社会を迎え、長寿と高いＱＯＬの両立を実現する医療技術に対する国民の期待はますます高まっている。高度化する現代の医療を技術面から支える医療機器技術の進歩は、検査・診断から治療・リハビリに至るあらゆる医療場面において大きな役割を果してきた。しかし、近年の医療機器の産業動向をみるかぎり、我が国では研究開発から製品化に至るまでの道筋が明確でないためか、新製品開拓への機運に乏しいとの印象である。

新しい医療機器が製品として医療現場で多用されていくためには、医療機器の技術シーズ開発だけでなく、医療機器の性能や安全性の評価などに関して客観的な評価法および指標を確立することが不可欠である。これによって、研究開発の指針と事業の経済見通しを明確化できるとともに、安心して製品を世に送り出すことが可能となる。この意味で、これらの内容を規定した医療機器開発ガイドラインの策定は医療機器産業振興に対して不可欠な事業と考える。

平成１５年から１７年にかけて改正薬事法が順次施行され、平成１６年４月には（独）医薬品医療機器総合機構も発足した。このような状況のなかで、平成１７年度、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が、また、厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」が設置され、これらが合同してガイドラインの検討が開始された。そこでガイドライン検討対象５分野が選定されたことは、歴史的事業といって過言ではない。

（独）産業技術総合研究所は経済産業省より平成２１年度「医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業」を受託し、選定分野に関してガイドライン作成のための実務委員会を構成した。また、関連の医学系・工学系学会および関連企業からの専門家を中心としたワーキンググループを組織し、医療機器開発における開発ガイドライン策定のための問題点の抽出と討議を行った。加えて、諸外国における医療機器に関する基準やガイドラインの調査や評価の実証試験を実施してガイドラインの策定に反映させた。これらの結果、ここに４件の開発ガイドライン（案）およびそれに準ずる２件の開発ガイドラインの考え方を提案するに至った。

本報告書はこれらの経緯をまとめたもので、医療機器産業の活性化につながる一助になれば幸いである。

最後に、これらの成果は、各開発ＷＧ委員のご尽力によるところが大きく、ここに感謝申し上げる次第である。

平成２２年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
委員長　　赤松　幹之

目　次

Ⅰ.事業目的

我が国の医療機器産業はここ十年来、輸入超過の状態にあり、産業界は新技術開発への機運が乏しい。新規開発する技術が革新的であればあるほど、事業者にとって試験内容や審査期間を事前に予測することが困難となり、産業の発展に歯止めをかけている。これにはさまざまな原因が考えられるが、高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、開発の迅速化と薬事審査の迅速化と保険収載の迅速化を、バランスよく推進する仕組みが必要である。

このため、経済産業省では、厚生労働省と共同で、次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会を開催し、審査開始前に評価指標や審査基準を定めた開発ガイドラインを策定することになった。

次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）
合同検討会について

〇　厚生労働省：審査の迅速化の観点
〇　経済産業省：開発の迅速化の観点

第１回合同検討会：平成１７年８月４日
・各検討会の設置趣旨について
・評価指標ガイドラインについて
・評価ガイドライン設定の対象候補について

第２回合同検討会：平成１７年９月１３日
・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について

第３回合同検討会：平成１８年３月１６日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・次年度の検討事項について

第４回合同検討会：平成１８年６月１５日
・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
・平成１７年度ＷＧ報告書について

第５回合同検討会：平成１８年１１月２４日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

第６回合同検討会：平成１９年５月２１日
・平成１８年度各ＷＧでの検討結果報告について
・厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について
・平成１９年度事業の進め方について

第７回合同検討会：平成２０年３月２４日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

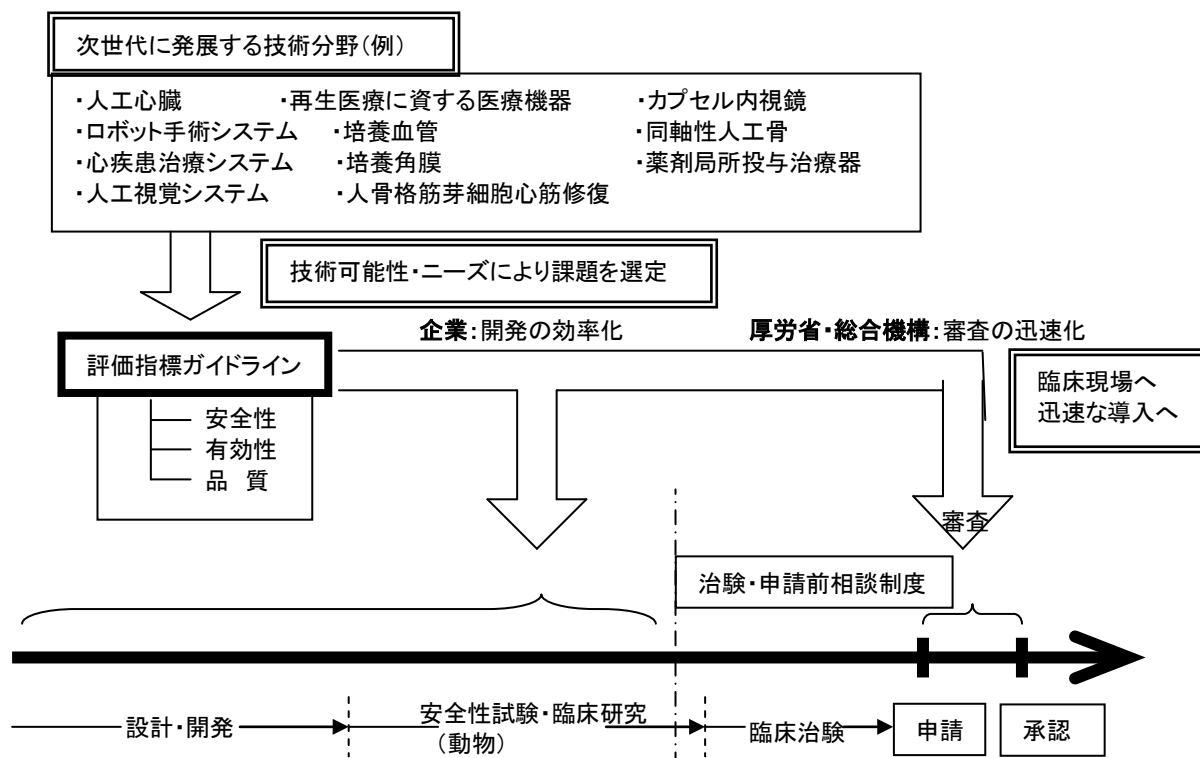
第８回合同検討会：平成２１年３月１７日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

第９回合同検討会：平成２２年３月１５日
・平成２１年度各ワーキンググループでの検討状況報告について
・今後の進め方について

今年度の課題としては、次世代技術分野の中から下記の７分野を選定した。

	ガイドライン策定対象分野
分野１	再生医療
分野２	体内埋め込み型材料
分野３	バイオニック医療機器
分野４	ナビゲーション医療
分野５	ナビゲーション医療
分野６	テーラーメイド医療用診断機器
分野７	画像診断

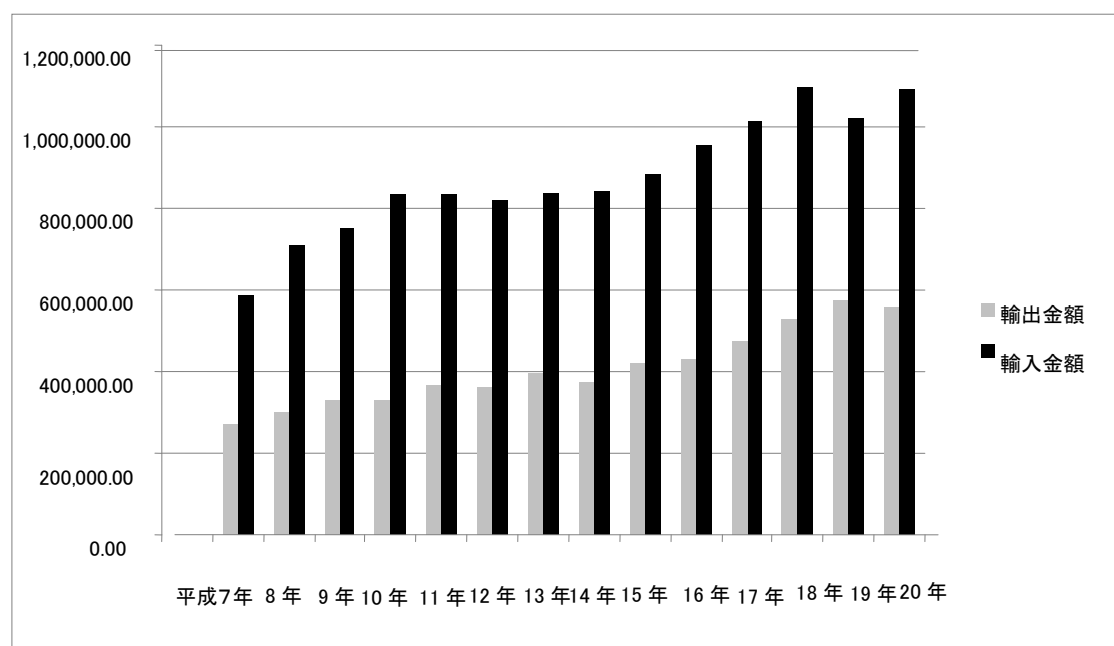
これらの技術分野に関する調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援・実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち審査までの開発の効率化について、ガイドラインを検討するものである。

次世代医療機器評価指標ガイドラインの整備

Ⅱ．事業の背景

我が国の医療機器の供給においては、１０年以上にわたり輸入超過が続いているが、我が国の極めて高い工業生産技術やＩＴ機器生産技術から見て、その原因は高度医療機器の技術開発力や生産力が低いことでないことは明らかである。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から１０年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも旧式なデバイスしか使われておらず、我が国で新規開発された製品で臨床使用されているものは皆無である。

その原因の一つは、研究施設や開発企業が高度管理医療機器（クラスⅢ、Ⅳ）に分類される医療機器の開発を開始してから、その機器が臨床治験を経て市販製品として市場に提供できるようになるまでに、我が国では所要時間の予測が立たず、長時間を要する場合もあり、経済的な予測が立たないことだと考えられている。

医療機器の輸出入額

(薬事工業生産動態統計より)

また、我が国での医療機器製品の価値評価（アセスメント）が、研究開発から臨床応用まで一貫して、体系的に行われていないことも一因である。近年、外国製品に押され気味の医療産業の振興策に関わる議論が始まっており、ここで医療機器の適正評価の仕組みの検討を行うことは大きな意義がある。研究開発の中心となる前臨床試験の円滑な推進、および製品化に関わる支援を目的に、リスクとベネフィットの議論などを含め、医療機器の評価プロセスについて、関係者間で共通認識をもつ仕組みを構築することが必要である。本事業により、医療機器開発に関わるガイドラインが

策定され、それが普及することにより、研究開発から薬事承認に至るプロセスが明確化されれば、供給者のリスク低減や新たなビジネスチャンスの拡大が期待される。

　高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、適切なアセスメントに基づいて開発と審査、保険収載の迅速化をバランスよく推進する必要がある。本事業では、そのうちの開発の効率化についてガイドラインを検討するものである。

Ⅲ．事業内容

経済産業省に設置された「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と、厚生労働省に設置された「次世代医療機器評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標ガイドラインを作成する分野として、下表の７分野が選定された。本事業においては、これら各分野における評価指標ガイドライン作成のためのワーキンググループにおける議論、技術調査、実証試験の実施などを行い、その成果を報告書にまとめた。

評価指標ガイドラインの策定

	ガイドライン策定対象分野	検討が予定される具体例
分野１	再生医療	細胞シート
分野２	体内埋め込み型材料	高生体適合性インプラント
分野３	バイオニック医療機器	神経刺激装置
分野４	ナビゲーション医療	位置決め技術
分野５	ナビゲーション医療	トレーニングシステム
分野６	テーラーメイド医療用診断機器	遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ
分野７	画像診断	コンピュータ診断支援装置

１．開発ガイドラインの策定

(1) ワーキンググループおよび実務委員会の設置

上記 7 分野それぞれに、ガイドライン策定のために、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループ（以下「ＷＧ」という。）を設置した。また、各分野の円滑な運営を図るため、産業技術総合研究所内に実務委員会を設置し、分野間における作業調整、進ちょく管理、厚生労働省・経済産業省などとの調整を行った。

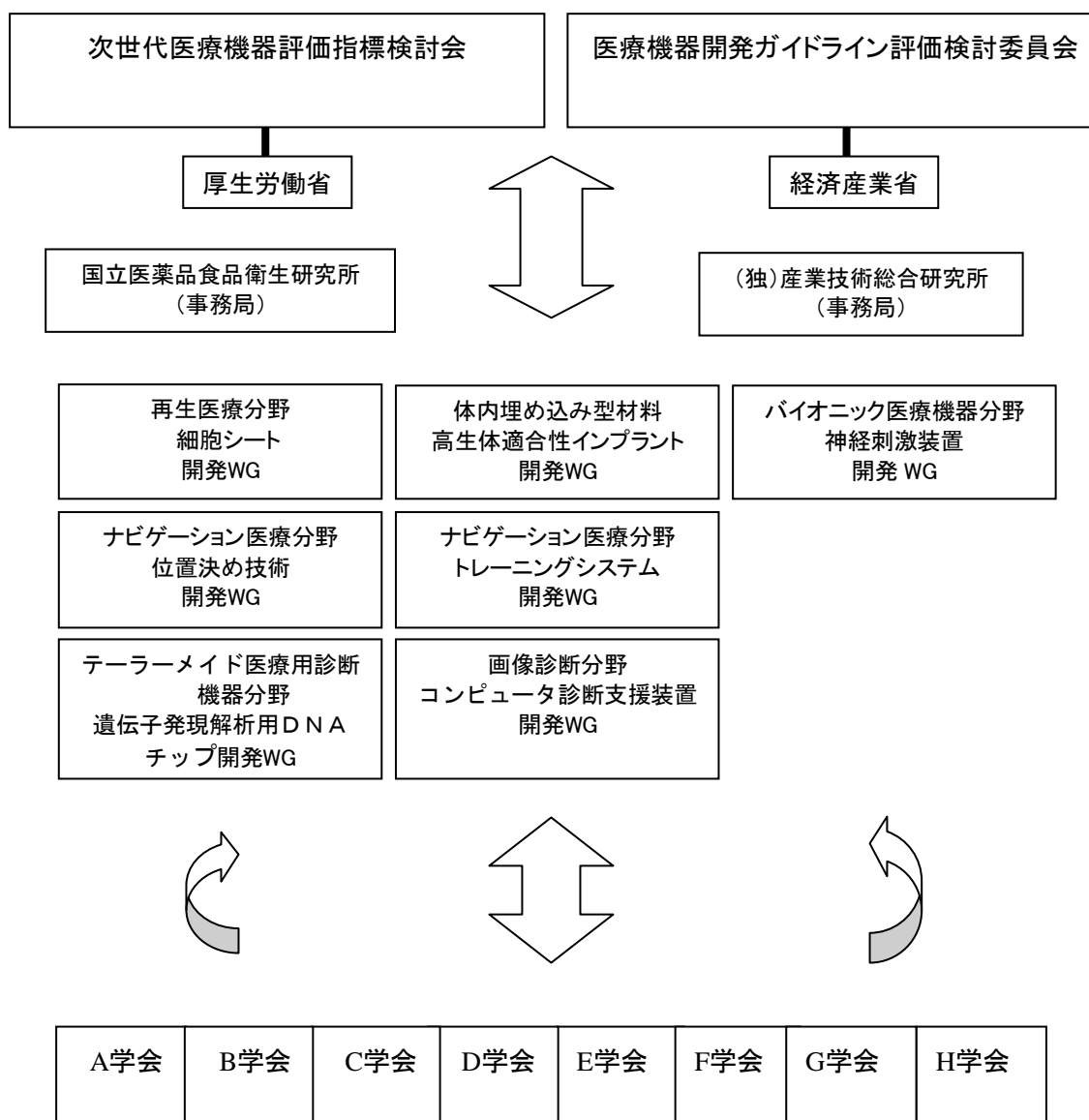
(2) 医療機器ガイドラインに係わる調査

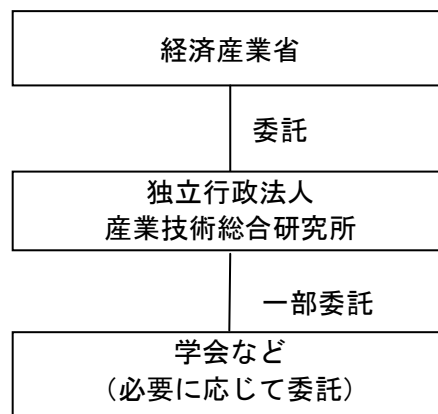
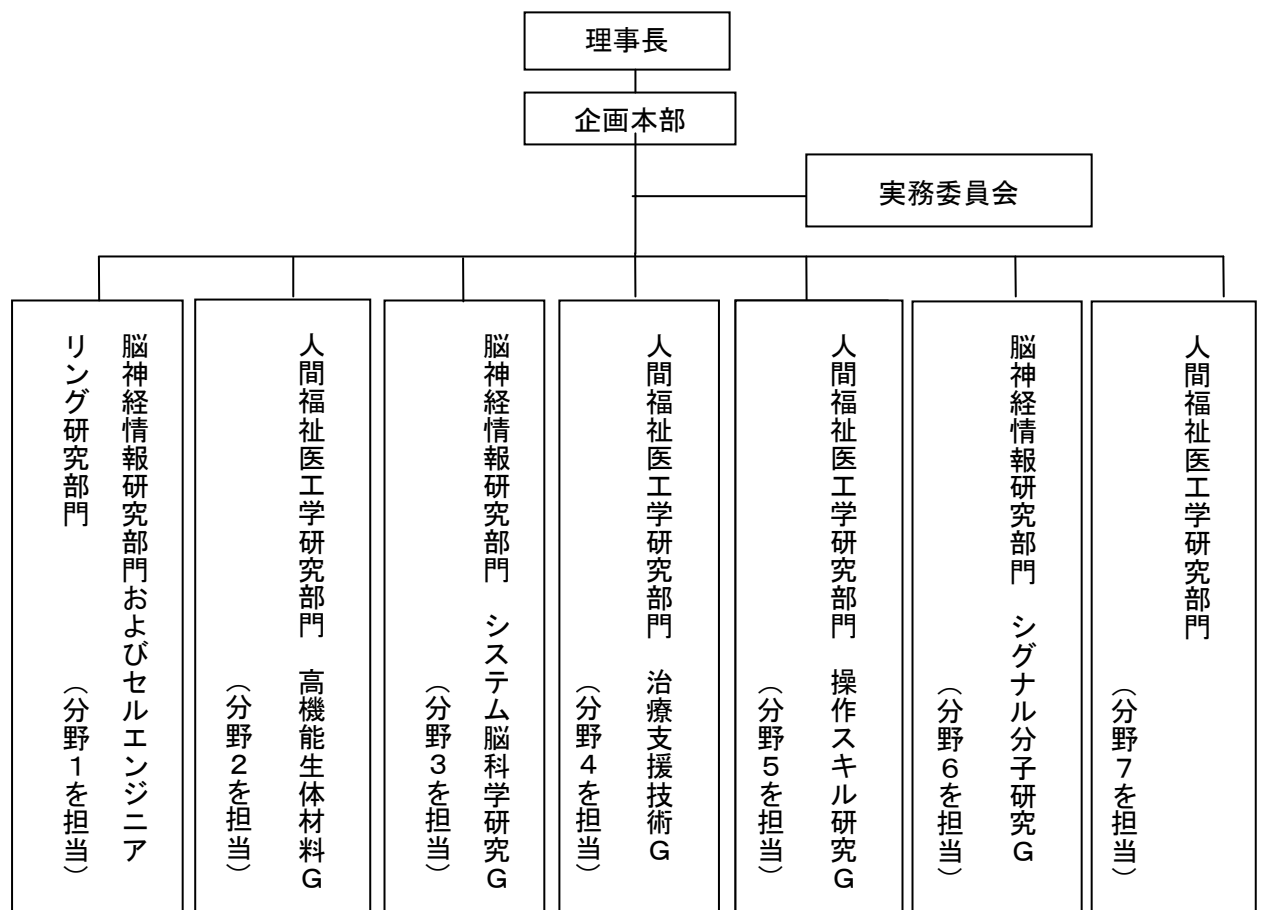
産業技術総合研究所において、諸外国の実態調査、ガイドラインに係わる技術調査などを実施した。

また、ガイドラインの規定に必要な耐久性試験や強度試験などの実証試験を実施した。

２．普及活動

本事業において、これまでに提案した開発ガイドラインは、経済産業省のホームページにて公開された（http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html）。学会における講演、工業会に対する解説、英文化して諸外国へ発信などを実施し、普及に努めた。

医療機器評価指標ガイドライン策定事業の進め方

Ⅳ．実施体制

（１）研究体制スキーム

（２）法人内体制スキーム

（３）　設置した開発ワーキンググループ（ＷＧ）

分野１　再生医療 開発ＷＧ（細胞シート）
分野２　体内埋め込み型材料 開発ＷＧ（高生体適合性インプラント）
分野３　バイオニック医療機器 開発ＷＧ（神経刺激装置）
分野４　ナビゲーション医療 開発ＷＧ（位置決め技術）
分野５　ナビゲーション医療 開発ＷＧ（トレーニングシステム）
分野６　テーラーメイド医療用診断機器（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）
分野７　画像診断（コンピュータ診断支援装置）

（４）　開発ＷＧ委員名簿　　　（○印は座長、五十音順、敬称略）

１）再生医療（細胞シート）

○浅野　茂隆　早稲田大学　理工学術院　教授
牛田　多加　東京大学大学院　医学系研究科　教授
梅澤　明弘　国立育成医療センター研究所　生殖医療研究部　部長
小久保　護　渋谷工業株式会社　プラント生産統轄本部　技術本部　部長
小寺　良尚　愛知医科大学　教授
菊池　明彦　東京理科大学　基礎工学部　材料工学科　教授
紀ノ岡正博　大阪大学大学院　工学研究科　教授
高木　睦　北海道大学大学院　工学研究科　教授
田村　知明　オリンパス株式会社　研究開発センター　再生医療グループリーダー
西野　公祥　川崎重工業株式会社　技術開発本部　上級専門職
畠　賢一郎　株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 取締役研究開発部長
水谷　学　株式会社セルシード 技術開発部　部長
山本　宏　三洋電機株式会社　コマーシャルカンパニー　バイオメディカ事業部
研究開発本部　課長

開発ＷＧ事務局
田口　隆久　（独）産業技術総合研究所　研究コーディネータ

２）　体内埋め込み型材料（高生体適合性インプラント）

上野　勝　日本メディカルマテリアル株式会社 研究部
占部　憲　北里大学 医学部 整形外科 准教授
齋藤　知行　横浜市立大学 医学研究科運動器病態学 教授

佐藤　徹　　株式会社オーミック 常務取締役
〇勝呂　徹　　東邦大学 医学部 整形外科 教授
住谷　健二　　瑞穂医科工業株式会社 開発部 インプラント製品開発チーフマネージャー
土居　憲司　　ナカシマメディカル株式会社　取締役兼開発部長
久森　紀之　　上智大学 理工学部 機能創造理工学科　准教授
松下　隆　　帝京大学 医学部 整形外科 教授
安永　裕司　　広島大学大学院 医歯薬学総合研究科　教授
龍　順之助　　日本大学 医学部 整形外科 教授

開発ＷＧ事務局
岡崎　義光　　（独）産業技術総合研究所　人間福祉医工学研究部門
高機能生体材料グループ　主任研究員

３）バイオニック医療機器（神経刺激装置）　開発ＷＧ委員

太田　淳　　奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 教授
小澤　素生　　株式会社ニデック 代表取締役社長
鎌田　恭輔　　東京大学大学院 医学研究科 脳神経外科 講師
櫻井　芳雄　　京都大学大学院文学研究科 認知神経科学 教授
佐藤　宏道　　大阪大学大学院 医学系研究科 健康スポーツ科学 教授
〇泰羅　雅登　　日本大学大学院総合科学研究科　教授
満渕　邦彦　　東京大学大学院 情報理工学系研究科 システム情報学専攻　教授
丸岡　英二　　日本光電工業株式会社 品質管理統括部 薬事管理部 部長
三澤　裕　　テルモ株式会社 研究開発センター開発企画部 次席研究員

同　タスクフォース（ＴＦ）委員
水野　米治　　株式会社ニデック研究開発本部　部長

開発ＷＧ事務局
竹村　文　　（独）産業技術総合研究所　脳神経情報研究部門　主任研究員

４）ナビゲーション医療（位置決め技術）

〇伊関　洋　　東京女子医科大学大学院　医学研究科　教授
佐藤　嘉伸　　大阪大学大学院　医学系研究科　准教授
光石　衛　　東京大学大学院　工学系研究科　教授
浅野　武夫　　オリンパス（株）研究開発センター研究開発企画部 企画グループリーダー

南部　恭二郎 東芝メディカルシステムズ㈱研究開発センター戦略開発部戦略企画担当主査
山梨　渉　　 日本メディカルマテリアル㈱メディカル事業本部設計開発部　責任者

開発ＷＧ事務局
鎮西　清行　（独）産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門治療支援技術グループ長
鷲尾　利克　（独）産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門治療支援技術グループ

５）ナビゲーション医療（トレーニングシステム）

浅野　武夫　 オリンパス㈱研究開発センター研究開発企画部企画グループ ｸﾞﾙｰﾌﾟﾘｰﾀﾞｰ
石原　謙　　 愛媛大学大学院　医学系研究科　教授
高橋 優三　 岐阜大学 大学院 医学系研究科 教授（前 医学教育開発研究センター長）
寺田　尚史　 三菱プレシジョン株式会社　技術開発部　主幹
○友田　幸一　 関西医科大学　耳鼻咽喉科学教室　教授
藤本 英雄　 名古屋工業大学大学院　情報工学専攻　教授
黛　成彦　　 テルモ㈱　メディカルプラネックスプログラムマネージャー 次席研究員
森川　康英　 慶應義塾大学　医学部外科学　教授
若林 俊彦　 名古屋大学　脳神経外科　教授

開発ＴＦ委員
青木 広宙　 名古屋工業大学　おもひ領域　特任研究員
荒田 純平　 名古屋工業大学大学院　つくり領域　助教
梶田 泰一　 名古屋大学　脳神経外科　講師
坂口 正道　 名古屋工業大学大学院　工学研究科　機能工学専攻　准教授
藤井 正純　 名古屋大学　脳神経外科　助教

開発ＷＧ事務局
山下　樹里　（独）産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門操作スキル研究グループ長

６）テーラーメイド医療用診断機器（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

秋山　英雄　　東レ株式会社　先端融合研究所　主任研究員
油谷　浩幸　　東京大学　先端科学技術研究センター　教授
楠岡　英雄　　国立病院機構　大阪医療センター　院長
久原　哲　　　九州大学大学院　農学研究院 教授
桑　克彦　　　日本臨床検査標準協議会（JCCLS）　代表
橋本 幸二　　株式会社東芝 ディスプレイ・部品材料統括新デバイス開発センター　参事

松岡　厚子　　国立医薬品食品衛生研究所　療品部長
○林　慎一　　東北大学　医学部　 教授

開発ＷＧ事務局
木山　亮一　（独）産業技術総合研究所　シグナル分子研究グループ　主任研究員

７）画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

縄野　繁　　国際医療福祉大学　三田病院放射線医学センター　教授
安藤　裕　　放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター病院医療情報課
大西　順一　オリンパスメディカルシステムズ（株）開発企画本部
鴛田　栄二　富士フィルム㈱メディカルシステム事業部医療政策グループ、
香川大学医学部非常勤講師
○小畑　秀文　東京農工大学　学長
椎名　毅　　京都大学大学院　医学研究科人間健康科学系専攻　教授
軸丸　幸彦　（社）日本画像医療システム工業会法規・安全部会ソフトウェア委員会委員長
コニカミノルタエムジー（株）品質保証センター　シニア アドバイザー
清水　昭伸　東京農工大学　工学部電気電子工学科　准教授
仁木　登　　徳島大学大学院　ソシオテクノサイエンス研究部　教授
藤田　広志　岐阜大学大学院　医学系研究科知能イメージ情報分野　教授
古川　浩　　（社）日本画像医療システム工業会 法規・安全部会副部会長法規委員会委員長
東芝メディカルシステムズ（株）品質安全法規統括ｾﾝﾀｰ市販後安全管理部長
森山　紀之　国立がんセンターがん 予防・検診研究センター　センター長
諸岡　直樹　（社）日本画像医療システム工業会 法規・安全部会副部会長ＣＡＤ-ＷＧ主査
（株）島津製作所 医用機器事業部品質保証部規格・製造品質管理グループ課長

開発ＷＧ事務局
本間一弘　　（独）産業技術総合研究所　人間福祉医工学研究部門　副研究部門長

開発ＷＧ等会議開催日

１．再生医療分野（細胞シート）
第１回開発ＷＧ会議　　平成２１年　１２月　１５日（火）
第２回開発ＷＧ会議　　平成２２年　 ２月　１６日（火）

２．体内埋め込み型材料分野(高生体適合性インプラント）
第１回開発ＷＧ会議　　平成２１年　１０月　２８日（水）

第２回開発ＷＧ会議　　　平成２１年　１１月　２５日（火）
第３回開発ＷＧ会議　　　平成２１年　１２月　２２日（火）
第４回開発ＷＧ会議　　　平成２２年　　２月　　３日（水）

３．バイオニック医療機器分野（神経刺激装置）
第１回開発ＷＧ会議　　　平成２１年　１１月　　４日（水）
第２回開発ＷＧ会議　　　平成２１年　１２月　１６日（水）
第３回開発ＷＧ会議　　　平成２２年　　１月　２０日（水）
第４回開発ＷＧ会議　　　平成２２年　　２月　　３日（水）
第５回開発ＷＧ会議　　　平成２２年　　２月　２４日（水）

第１回開発ＴＦ会議　　　平成２１年　１０月　１９日（月）
第２回開発ＴＦ会議　　　平成２１年　１０月　２７日（火）
第３回開発ＴＦ会議　　　平成２２年　　１月　２５日（月）
第４回開発ＴＦ会議　　　平成２２年　　２月　１５日（月）
第５回開発ＴＦ会議　　　平成２２年　　３月　　９日（火）

４．ナビゲーション医療分野（位置決め技術）
第１回開発ＷＧ会議　　　平成２１年　１１月 １８日（水）
第２回開発ＷＧ会議　　　平成２１年　１２月　 ４日（金）
推進会議　　　　　　　　平成２１年　１１月 ２６日（木）

５．ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）
第１回開発ＴＦ会議　　　平成２１年　１０月　２６日（月）
第２回開発ＴＦ会議　　　平成２１年　１１月　１３日（金）
第１回開発ＷＧ/第３回ＴＦ合同会議　平成２１年１１月３０日（月）
第２回開発ＷＧ/第４回ＴＦ合同会議　平成２２年　１月１３日（水）

６．テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）
第１回開発ＷＧ会議　　　平成２２年　 ２月 １７日（水）

７．画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）
第１回開発ＷＧ会議　　　平成２２年　 ２月 ２６日（金）
第２回開発ＷＧ会議　　　平成２２年　 ３月 １２日（金）

Ｖ．事業成果

Ｖ－１　再生医療分野（細胞シート）
Ｖ－２　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）
Ｖ－３　バイオニック医療機器分野（神経刺激装置）
Ｖ－４　ナビゲーション医療分野（位置決め技術）
Ｖ－５　ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）
Ｖ－６　テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）
Ｖ－７　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

以下、分野別に事業成果を報告する。

Ｖ－１　再生医療分野（細胞シート）

１．当該技術分野の概要

再生医療は、不可逆的臓器不全や欠損に対するテーラーメイド医療を提供し、生物学的な機能再建を目指す先端医療である。この目的を達成するためには、採取された自己または非自己細胞を in vitro で標的である臓器に適応させるように組織化する技術の開発が必要である。その基本技術の一つが細胞シート化技術であり、特にわが国で開発された温度感受性高分子を利用した細胞シート作製技術は、その独創性、実用性で大きな比較優位を有している。この技術は既に角膜再生において臨床的に有用であることが自己細胞を用いて確認されている。また、肺手術や食道手術に組み合わせて用いることにより、従来法にくらべ術後の状態が大幅に改善されるとの報告もある。最近では、この技術はさらに進歩して、重層した細胞シートも作製可能になり、重層した細胞に毛細血管を誘導する技術の研究も進んでい。これによって、細胞シート作製技術の適用は大いに拡大することが期待されるようになった。その適用疾患の一つとして検討が進んでいる疾患に、自己骨格筋芽細胞を利用した重症心疾患がる。これに関しては既に動物実験が行なわれており、その結果から臨床的有用性が得られる可能性が示唆されている。

細胞シートについての現状や近未来における発展を考慮すると、まず、自己細胞を用いた自家移植の治療体系が確立し、そこでの知見の集積が、同種移植（他家移植）などの医療技術の発展を加速することが予想される。この発展には、医療機関、大学・研究機関はもとより、民間企業の参画による産業化の視点も重要である。医療行為自身は医師の責任において実施されるものであるが、工程の一部は外部委託の可能性もあり、それにより臨床研究がより一層進展することが期待される。

さらに、細胞シートなどの自己細胞を用いた再生医療を普及するためには、これを製造する企業の参画が必要である。現状においては、参画している、あるいは参画を予定している企業における問題点を調査したところ、製造コストがもっとも大きなポイントであった。特に、人間が作業するためにクリーンルームの清澄度を維持するためのコストが膨大であることが明らかになった。このコストを低減するためには、人間が中に入らない形での製造技術の確立がもっとも有効であることもあきらかになった。昨年度は、このような状況を踏まえ、筐体密閉型のアイソレーターにおける細胞培養加工のための機器開発ガイドラインを作成した。本年度は、アイソレーター設備に必須であるパスボックスの設計・開発のガイドラインを検討するとともに、本 WG での検討成果を国際標準の議論の中で生かしてゆくために、昨年度作成のガイドラインの英訳と ISO198 の委員会への参画による成果活用を行うことになった。

２．ガイドライン作成の意義

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、器官を修復し完全に治す先端的治療技術である。組織を再生するためには、細胞を調製し患者へ戻すプロセスが必要になるが、全く新しい治療技術であるため、各段階で安全に有効な効果を生み出し、それを支える医療産業群を育成するために適切なガイドラインの設定が望まれている。しかしながら、再生医療においては、対象臓器、対象疾患、細胞ソース（自己か非自己か）、培養方法、組織化技術、使用医療材料などの条件ごとにガイドラインを設定する必要があり、再生医療一般のガイドラインに加え、最終製品の開発の観点を加味したものを策定する必要がある。

すでに我が国では、皮膚、角膜、軟骨、骨などでは、組織工学技術を活用した再生医療のヒト臨床がすでに開始され、大きな注目と期待を集めている。さらに皮膚や角膜などでは、臨床研究の枠組みを超えて、臨床化の段階に入ってきている。この角膜技術には、我が国の独創的技術である細胞シート技術が活用されている。この技術は他の再生医療への応用も期待されており、その中でも国民の期待の大きい重症心疾患への適用も視野に入ってきた。さらにこの細胞シートを製品として供給する企業も生まれてきており、これらの動きを加速するためには適切な専用のガイドラインが必要になっている。

平成１７年度の活動においては、本開発ワーキンググループでは、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」を基本とし、さらに社会情勢等を勘案して、広く妥当であると認められるいつ中立かつ公平なガイドライン案を創り、これを公共の財産として活用させることで、安全性が十分に確保された再生医療の実用化・産業化を早期に実現させることを目的とした。特に、重症心疾患に対する再生医療をモデルケース取り上げ、議論を行った。細胞ソースや活用する組織工学技術など多数の選択肢がある中、委員会での討議の結果、自己骨格筋由来筋芽細胞を細胞ソースとした培養骨格筋筋芽細胞シートを用いた移植医療技術に限定してガイドラインを検討した。

想定されている細胞シート移植を伴う臨床研究は、非自己細胞ではなく自己細胞を用いるものであることから、倫理上の課題が他者に拡がる可能性は低いが、臨床研究遂行の妥当性の根拠は明確に示される必要がある。他に適当な治療のない重篤な疾患患者が対象であること、動物実験結果が必ずしも人における結果として外挿できないことなどのリスクの説明、また、自己決定権に基づいて臨床研究に参加を強く望む被験者が対象になる、などの観点が重要である。また、新しい治療法は、医療費抑制のための医療の効率化へ貢献するとともに、医療産業活性化の視点から企業が積極的かつ継続的にサポートできるものする必要がある。今年度は、この観点から、細胞シートを用いた再生医療の臨床研究における産業化に関わるガイドラインについて検討を進めることとなった。

重篤な疾患の治療においては、臓器移植や人工臓器活用に加え、再生医療による機能回復という新しい医療技術の開発・応用が待望されている。特に、自己細胞を用いた細胞シート化技術の発展にはめざましいものがあり、皮膚や角膜では実用化レベルに迫っており、また、重篤な心疾患治療、消化器・呼吸器の治療に関しても、細胞培養技術開発や動物実験を用いた研究の著しい進展が認められる。このような世界に通用する技術の実用化は患者の QOL(Quality of Life)向上に大いに貢

献するものと期待されている。したがって、迅速な事業化と患者、医師、産業界のリスク軽減を可能にするための新しい仕組みを産･学･官で整備することが求められている。

一般的には、先進的な基礎研究で得られた知見に基づいて新しい医療法が開発され患者の治療に使われるようになるには２つの段階を経る必要がある。第一段階が臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）であり、第二段階が臨床治験（医療化）である。

第一段階では、基礎研究の成果を元に新しい治療法が考案され、その安全性や有効性が科学的合理性をもって説明可能なレベルに達していることを確認し、被験者である患者への十分な説明と了解のもとで臨床研究が実施される。この段階で得られた結果により、この新しい治療法の有効性が実証され、臨床化、市場化への道が開かれる。臨床研究の前に説明可能なベネフィットが存在しなければならないが、この段階ではまだ十分には実証されておらず、当然リスクも伴う。このリスク最小化の努力と同時に被験者を守る十分な公的セーフティネットの整備も必須である。

第二段階では、前段の成果を踏まえ、臨床化すべき根拠が明確になりリスクとベネフィットの比が明らかになってきた治療法についての臨床治験を実施する。最終的には国の承認を得て一般化した治療法が確立し、製品化が進む。

この２つの段階を迅速にすすめる体制を整えることが行政側に求められた重要な課題である。自己細胞を用いた再生医療の場合は、第一段階（臨床研究：トランスレーショナルリサーチ）にある技術が多いが、この段階に関しては、厚生労働省より平成１８年７月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が発表されており、医師と被験者の合意の元、この指針に従って実施することが可能になっている。自己細胞を用いた細胞や細胞シートによる重篤な疾患治療法開発においては、細胞の培養やシート化を安全かつ確実に行う体制の整備が不可欠である。この工程を医療機関内で実施することはもちろん可能であるが、臨床研究をより迅速に発展させるためには外部機関との連携も視野に入れることが必要であり、国民の要望にも合致する。

こうした状況を鑑みると、自己細胞シートの臨床研究開発に、企業等の外部機関が科学的知見に基づいた安全性を確保した上で参画するための指針を整備することは十分に意義のあることである。上記の厚生労働省指針に加え、医薬発第 906 号、医薬発第 1314 号、厚生労働省令第 169 号、および薬食監麻発第 0330001 号等がすでに発表されており、これらの内容に準拠しつつ、新しい医療技術開発に資する様式でガイドラインを整理し直すことにより考え方を整理した。この考え方に沿った臨床研究の展開により、新しい自己細胞利用型再生医療が、適正かつ迅速に実施･推進され、国民からの一層の理解を得、広く社会に貢献することが期待されている。

３．ガイドライン検討過程

合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（心筋シート）に関わる開発ＷＧの運営方針を産総研で検討し、また、審査ＷＧとの分担を前年度以上に明確にし、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、心臓外科医師や医療材料研究者を中心に委員会を組織した。

今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題をあらかじめ調査し、その点も考慮に入れたガイドラインの事務局案を作成し、委員会に諮る形で検討を進めた。

２回の開発ワーキンググループ委員会を開催し、各委員会では以下について議論が行われた。

３－１　平成２１年度第１回再生医療開発ＷＧ委員会　議事録概要

１．開催日時　平成２１年１２月１５日（火）１８：００～２０：００
２．開催場所　オフィス東京（東京都中央区京橋）
３．参加者　　委員：浅野茂隆（座長）、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小寺良尚、高木睦
　　　　　　　　　　菊池明彦、水谷学、西野公祥、山本宏、田村知明、小久保護
　　　　　　　　　　畠賢一郎
　　　　　　　経済産業省：加藤弘
　　　　　　　事務局：田口隆久（産業技術総合研究所）
４．会議概要
　１）開会、出席者自己紹介、経済産業省挨拶　加藤弘
　２）座長選出・座長挨拶　　　浅野茂隆
　３）医療機器ガイドライン策定事業概要の説明
　４）本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題案の説明があった。１）再生医療を促進する産業化の考え方について整理、２）昨年度策定した「細胞培養加工装置開発ガイドライン」について、世界の動き等を勘案し、世界標準に合致したガイドラインとすべく必要な点の修正、３）再生医療に関わる医療現場・生産現場における機械化・自動化のニーズとりまとめ、の 3 項目について検討を加えることで承認された。
・座長より、第 1 課題の再生医療を促進する産業化の考え方の骨子案について概要説明があった。
・以下、上記 3 課題について議論が進められた。
・現状で、各機関で CPC を整備し GMP 基準で運用して行くのは無理があり、問題点と省略可能な工程の見直しがあれば実用化が加速される。
・上記に関連して、細胞調製の企業へ受託することについて国で検討が進んでいるとの報道があった（10 月 24 日）。これについては、企業として関心が高い。
・事務局コメント：受託の考え方については平成 18 年度に整理したが、薬事法との関係

については、当委員会と厚労省見解の間には隔たりがあった。（報告書は厚労省見解に沿ったものである）

・遺伝子治療のベクター製造でも同様の問題があった。

・必ずしも大学や病院の中に CPC を設置することが再生医療の促進にはつながらない。外注も考えるべきである。

・自己細胞の場合、検体が動くということか（その通り）

・現状では自己の細胞を医療行為でなく動かすことができない。これを是とするためには現状の制度を変える交渉が必要になる。

５）次回（第２回）委員会の開催予定

平成２２年２月１６日（火）

３－２　平成２１年度第２回再生医療開発ＷＧ委員会　議事録概要

１．開催日時　平成２２年２月１６日（火）１８：００～２０：００

２．開催場所　オフィス東京（東京都中央区京橋）

３．参加者　　委員：浅野茂隆（座長)、梅澤明弘、小寺良尚、牛田多加志、菊池明彦、水谷学、西野公祥、山本宏、田村知明、畠賢一郎

経済産業省：加藤弘

オブザーバ：末岡明伯（医薬品医療機器総合機構）

事務局：田口隆久（産業技術総合研究所）

４．会議概要

１）開会、出席者自己紹介

２）座長あいさつ　　浅野茂隆

３）本年度の取り組みについての議論

３－１　再生医療を促進する産業化の考え方

・座長より「考え方」についての説明があった。再生医療がなかなか産業化しない理由を考えて、その解決方法に取り組むというのは姿勢を示した。再生医療技術の産業化と特異的幹細胞の必要性と適正な自己組織化が必須要件であり、これがないと産業化の前提が成立しない。この条件を踏まえた上で産業化のプロセスを考えて行く必要がある。特異的幹細 胞に関しては、自己・非自己細胞の問題、セルラインの利用、非自己の場合は倫理的問題・パブリックバンクの整備を考慮する必要がある。細胞については、分離、精製、培養、保存、さらには人工改変について科学的に研究開発し、安全性と科学性を担保することが重要である。2 番目の自己組織化に関しては、サイトカインやスキャフォールドの活用や組織化の体内・体外の差など科学的に解明すべき課題の解明が大切であろう。ここにおいても、安全性と科学性の担保は重要である。皮膚、軟骨、歯といった組織については実用化に近づいているが、制度設計が十分にできているとはいえず、状況に合わせてガイドラインを整備してゆく必要がある。現時点では、ある面で過熱しすぎている状況もあるので冷静な議論が必要である。

すなわち、ES 細胞、iPS 細胞の可能性は理解できてもすぐに応用可能な状況には到達しておらず、安全性、可逆性については十分に注意する必要がある。このような細胞を用いた再生医療の進展には、これらの問題に科学的に技術的に対処する必要があり、経産省の果たす役割は大きい。

３－２　細胞培養加工装置開発ガイドラインのブラッシュアップ議論

・紀ノ岡委員から最近の情勢について報告があった。

・製造設備の中に培養装置をどう入れて行くかが重要である。ＩＳＯにはアイソレーターシステムがあり、その考え方を学ぶ必要がある。その過程で、除染パスボックスの考え方を整理することが機器システムの総合的開発に重要である。自己細胞の組織細胞製造加工においての工程管理と品質管理の問題は、これまでにない新しい課題である。原薬や無菌製剤の製造に関する考え方に学ぶことも重要である。

３－３　再生医療に関わる製造現場や臨床現場における自動化ニーズについて

・工程を分けて自動化を整理してみるとよいのではないかと考える。

４．ガイドライン検討結果

除染パスボックス設計ガイドライン２００９（案）

1.序文

アイソレーターなどの高度な無菌性維持を目的とする無菌チャンバーに資材を搬入する場合は、チャンバー内部の無菌性を維持するために予め除染パスボックスなどで資材表面の除染が必要となる。

また、アイソレーターシステムを再生医療用途に使用する場合にはアイソレーターや無菌チャンバー間の無菌的な接続が必要となり、こうした無菌接続を確実に行なうためには除染パスボックスを使用し、短時間で除染する技術が求められる。

本項では無菌操作用途で使用される除染パスボックスついての除染、オペレータトレーニングおよび日常管理等の要件について記載する。

2.用語

除染 (decontamination)：再現性のある方法により生存微生物を除去し、またはあらかじめ指定されたレベルまで減少させせることをいう。

微生物(microorganism)：通例、細菌、真菌、原虫、ウイルス等を総称するものであるが、この指針においては細菌および真菌を指す。

無菌(sterile)：生育可能な微生物が存在しないことをいう。

滅菌(sterilisation)：病原性、非病原性を問わず、全ての種類の微生物を殺滅し、または除去し、対象とする物の中に微生物が全く存在しない状態を得ることをいう。

消毒(disinfection)：対象物の表面に付着した微生物を安全なレベルまで減少させまたは除去すること。

無菌操作(aseptic processing)：微生物および微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料および資材、構造設備並びに職員を管理した環境下において無菌医薬品に係る製品の無菌充てんその他の作業を行うことをいう。

除染パスボックス(pass-box with decontamination)：除染機能を有するパスボックスで，異なる空間における物品の移動を行うための機器をさす。

アイソレーターシステム(Isolator system)：清浄度がグレードＤあるいはそれ以上の部屋にて、アイソレーターおよび除染パスボックスを利用することにより、物資の移動を伴いつつ、グレードＡの無菌環境を維持するシステム。

3.一般要件

1)　無菌操作を目的とする除染パスボックスを設置する環境の空気の清浄度レベルは、少なくともグレードＤ（非作業時　ＩＳＯクラス8）とすること。

2)　無菌操作で使用する資材の搬入および搬出に用いる除染パスボックスは、アイソレーターま

たは無菌チャンバーの機能を維持することができる構造とすること。

3) 除染パスボックスにグローブを装備する場合は除染剤に耐性のある素材を使用すること。

4) 除染パスボックスは外部からの汚染を防ぐことができる構造とし、除染中も適切な差圧を維持すること。

5) あらかじめ定めた基準に基づいてリーク試験を実施すること。

6) 除染パスボックスのドア間にはインターロック機構を設置し、除染工程を経る場合は，工程を完了しないとドアが開かないロック機能を付加すること。

7) 　除染パスボックスを接続する場合は、接続後、無菌操作環境を担保すること。また、脱着前後においては、適切なバイオセーフティレベルを担保すること。

4.除染機能の要件

1) 適用する除染剤に応じた適切なバイオロジカルインジケータを選定し、周辺環境清浄度に合わせ除染強度を実証したものであること。除染の程度は、資材表面のバイオバーデンを考慮して設定すること。

2) 培養液や細胞と直接接触する表面を除染する場合は６ログ以上の除染強度を確保すること。

3) 除染剤は、パスボックスに持ち込む資材等の材質、量および形態、被除染空間（除染パスボックス、アイソレーター、無菌チャンバーなどの内部）のバイオバーデン等を考慮して選定する。除染剤の例として、過酸化水素蒸気のほか、過酢酸のミストまたは蒸気、オゾンガス、二酸化塩素ガス等がある。資材の除染プロセスはバリデートされていなければならない。

4) 除染および接続にかかる時間は、システムの要求に沿ったものであること。

5) 除染パスボックスおよび接続された装置において、除染に昇温が必要な場合、設計された範囲であること。

6) 除染パスボックスおよび接続された装置において、内部の清浄度は、あらかじめ定めたグレードに適合するものであること。

7) 除染工程の確立、あるいは除染工程実施の際には、以下の点を配慮すること。

　i） 被除染空間内の表面が洗浄され乾燥していること

　ii） 被除染空間および周囲の温度（温度分布確認を含む）が予め定められた範囲であること

　iii） 被除染空間の湿度が予め定められた範囲であること

　iv） 除染剤の暴露時間（除染時間）が予め定められた時間以上であること

　v） 除染剤の暴露濃度が予め定められた濃度以上であること

　vi） 予め定められた差圧が保たれていること

　vii） 除染剤の拡散が均一であること

　viii） バイオバーデン（菌種、菌量）が予め定められた範囲であること

8) 除染中および除染後，除染剤の漏出により周囲作業環境の除染剤濃度が許容基準を超えないこと。

9) 除染後、除染剤濃度が直接接触する製品あるいは細胞などに影響のないレベルにまで低下し

ていることをバリデーションで確認しておくこと。

10)　除染に使用するミスト、蒸気またはガスの特性、およびこれらの発生装置の運転を十分に理解した職員が除染作業を行うこと。

5.空調システムの要件

1)　除染パスボックス内部への給気、および外部への排気はHEPA規格以上のフィルターを通すこと。

2)　除染パスボックス内部の気流パターンは乱流を採用することができる。

6.除染実施者のトレーニング

除染パスボックスを使用する実施者に対して、予め少なくとも以下の事項に関する教育訓練を実施すること。

i)　除染パスボックスおよび接続された装置の除染作業手順について

ii)　除染パスボックスおよび接続された装置のリークテスト実施手順について

iii)　製品等および資材の搬入および製品の搬出作業手順について

iv)　除染パスボックスおよび接続された装置の運転、監視測定および維持管理について

v)　化学物質等安全データシートに基づいた除染剤の安全管理およびアイソレーター設備との適合性について

vi)　工程に特異的な標準作業手順について

vii)　除染作業のリスクについて

7.日常管理

除染パスボックスの日常管理には、少なくとも以下の事項を含むこと。

i)　バリデーションの結果に基づいて、除染パスボックスおよび除染接続ポートを運転する標準作業手順書を作成すること。

ii)　一定期間ごと、あるいは除染の都度、除染パスボックスの使用前にリーク試験を行うこと。リーク試験の例としては、圧ホールド試験、ガス検出法があるが、必ずしもこれらの方法に限定するものではない。

iii)　除染パスボックスにグローブが使用されている場合、グローブは毎使用時、目視により破れ等がないことを確認すること。

iv)　維持管理のために、消耗部品について予め更新計画を作成し、交換の時期を明らかにしておくこと。

v)　除染を実施する際には、温度、湿度、ガス濃度等の除染工程が適切に完了したことを確認できる指標について、あらかじめ定めた測定ポイントにおいて精度が確保された計測器により測定し、正確に記録を作成すること。

8. 除染パスボックスの利用

除染パスボックスは、アイソレーター技術との統合により、無菌操作を担保できるCell processing center (CPC)の構築を可能とする。

グレードDもしくはそれ以上の外部環境に設置されたアイソレーターの内部環境は、グレードAでの無菌操作を担保でき、更にアイソレーター内への物質移送の際、除染機能の付いたパスボックスを介することで，グレードDからグレードAへの移送が可能となる。一例としてのレイアウトを下記に示す。

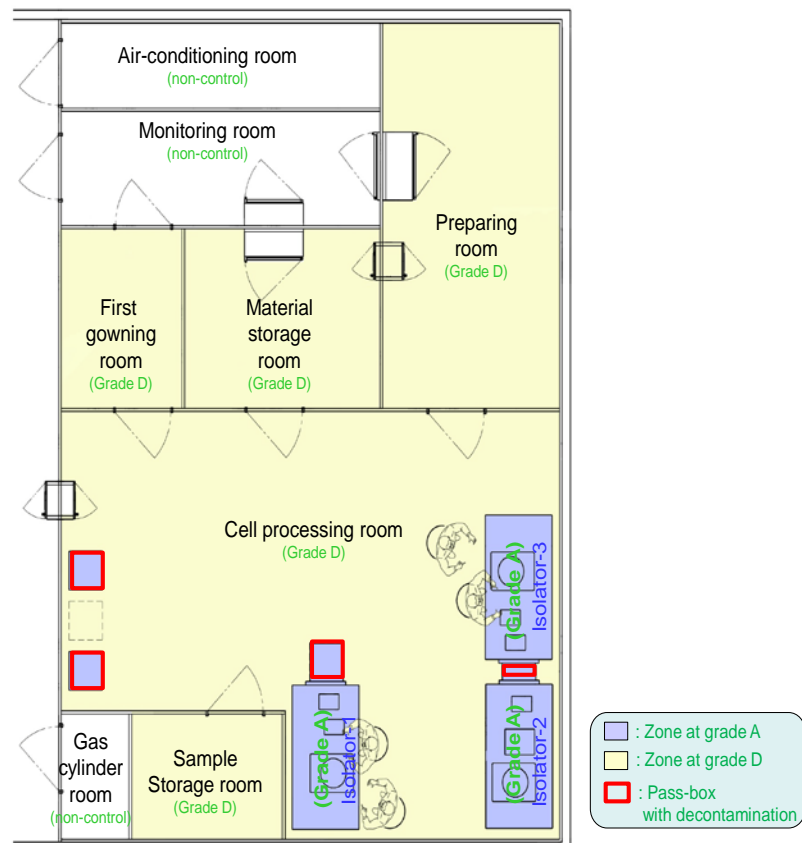



図１　除染ボックスが附帯されているアイソレーターを利用した CPC レイアウト例

表１　部屋名表記一覧

モニタリング室	Monitoring room
1次ガウニング室	First gowning room
洗浄・滅菌室	Preparing room
材料保管室	Material storage room
細胞操作室	Cell processing room
細胞・組織保管室	Sample storage room
機械室 (空調設備＆電気設備)	Air-conditioning room
ガスボンベ室	Gas cylinder room

５．今後の展望

本年度は、細胞および細胞シート等を用いた再生医療の臨床研究における産業化におけるガイドラインの考え方を整理した。前年度の臨床研究実施に当たってのガイドラインを合わせて、この分野の臨床研究の推進に資する指針が整備されたことになる。自己細胞を用いた医療、あるいは臨床研究は、基本的には医師と患者との間の契約にもとづく個別の医療行為であるが、その過程で細胞の増殖や加工を伴う業務が介在する場合には、外部委託も取り入れて実施した方がより安全で効率の良い医療を提供することができるようになると考えられる。特に、自己細胞と用いた再生医療の場合は細胞の所有権は患者にあり、商品にはなり得ない。また、細胞の性質は、個人個人で異なることが多く、同様の疾患に対する臨床研究であっても単一のプロトコールで細胞培養や加工ができることはなく、個々の患者に合わせた医師の指示のもとで外部機関（民間企業等）が業務を委託される形になる。受託した機関側は、医療成績自体には責任を持つ必要はないが、医師の指示の通りに安全な細胞を提供するという契約上の義務が生じる。このプロセスについての考え方を整理した案が今回の提案である。

この考え方をもとに自己細胞を用いた再生医療の臨床研究が進展し、医療化のプロセスで必要になる重要な知見が迅速に集積されることが期待されている。自己細胞を用いた移植の次には、同種（他家）細胞を用いた再生医療の展開を円滑にする環境を整備する必要がある。ここでは、細胞バンクのあり方、免疫拒絶反応の回避・軽減技術などが大きな課題となる。細胞の種類によって考え方や国民の許容範囲も大きく異なることが予想される。より一層のきめ細かな対応が求められている。

Ｖ－２　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）

１．当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に骨接合用品および人工関節などのインプラント製品を埋入（インプラント）する手術が急速に増加する傾向にある（図１）。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などからカスタムメイド化が可能となりつつある。また、臨床学的には、機能的および構造的に高生体適合性を有するインプラントが求められている。特に、患者の症例に応じて患者個別の要求を満足するインプラント、すなわち、患者個々の症例に最適化されたカスタムメイドインプラントが患者の要求を満たし、優れた成績を長期間持続することが可能と考えられている。代表的な体内埋め込み型インプラントには、骨接合材料、人工関節などがある。2015 年には、2500 億円の市場規模になることが予測されている。我が国では、先進的な技術を保有しており、高性能な製品を開発する技術は世界のトップレベルにある。

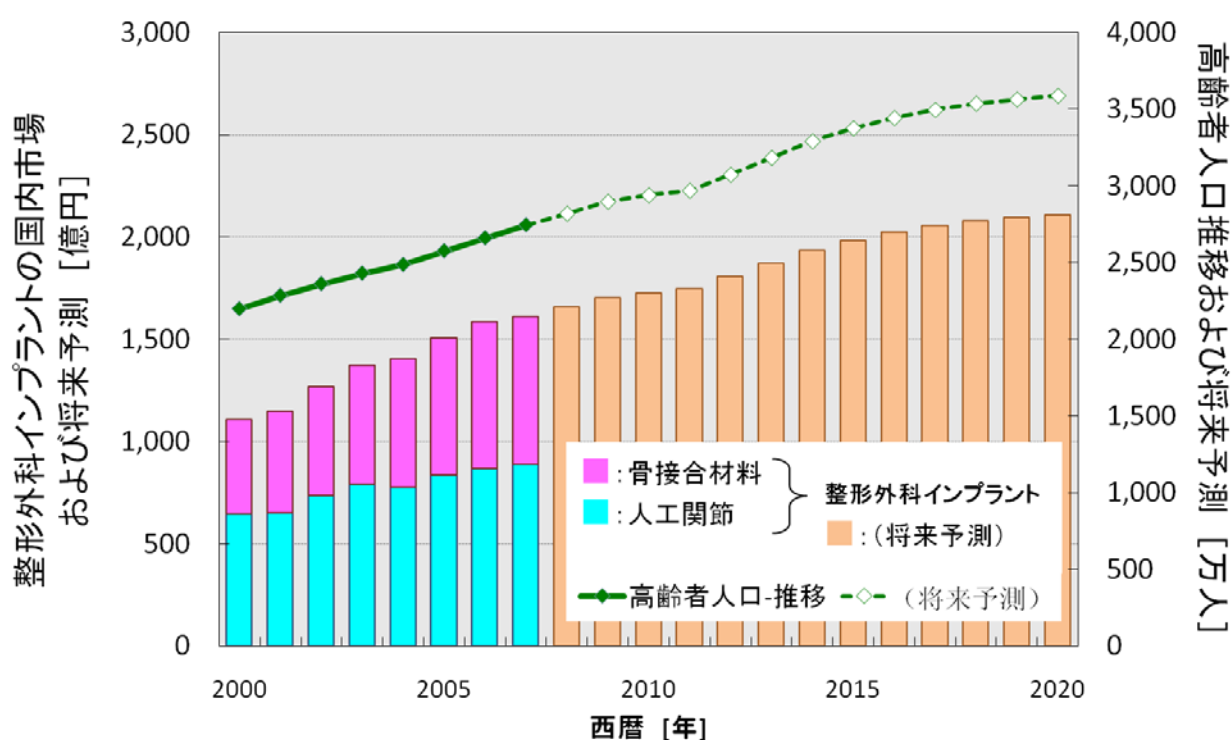
特に耐用年数の増加に伴い、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性（カスタムメイド）インプラントが求められている。

日本の将来推計人口（2006 年 12 月推計）／国立保障・人口問題研究所 および
メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析（2008 年版）／矢野経済研究所

図１　インプラント市場の予測

２．開発ガイドライン作成の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、早期に多品目の製品を実用化することで、国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性（カスタムメイド）インプラントが求められている。高生体適合性インプラントの活用により、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現、インプラントの長寿命化（耐用年数の増加）、再置換手術の減少、再手術のしやすさおよび成績向上等数々の患者に対するメリットが増加する。

３．平成21年度ガイドラインの検討概要

4回の開発WG委員会を開催(10月28日、11月25日、12月22日、2月3日)し、カスタムメイド骨接合材料に関する開発ガイドラインおよびカスタムメイド人工関節の考え方などを中心に議論した。また、臨床的な必要性を把握するための調査、カスタムメイド製品の開発動向調査、文献動向調査および生物学的適合性と関連が深い化学的性質および耐久性を中心に実証試験を実施した。

主な検討内容としては、患者個々の求める性能と骨格構造に最適化されたカスタムメイド骨接合材料に関する開発ガイドラインの取りまとめ、カスタムメイド人工関節を開発する際に有用となる考え方、技術動向、試験項目および推奨項目などに関して検討した。

3.1　平成21年度における検討内容

(1) 開発ガイドラインの適応範囲

高生体適合性（カスタムメイド）インプラントとは、基本となるインプラント（例えば、既存の承認済みインプラント）をさらに個々の患者にあう性能および骨格構造となるように最適化されたインプラントである。必要最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を基本とし、インプラントが果すべき基本的な機能は変更されない

(2) 必要な技術イメージ

高生体適合性インプラント製品の品質確保のため、例えば、以下の技術を必要とする。

① 基本となるインプラントの販売・製造の実績を有する。
② 患者の体形・骨格構造に応じて、最適な製品を提供可能にするシステムを有する。
③ 力学特性の解析および設計・製造技術等を有する。
④ 製品の品質を検査できる技術を有する。

さらに、製品化に必要な技術を以下に示す。

①基本となる製品を製造できる技術
②医師との密接な連携により最適な製品を製造できる技術
③一定期間内に納入できる技術

④製品の安全性および有効性を評価できる技術

(3) 必要とする症例のイメージ

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例においては、特に、高生体適合性インプラントが必要となる。

Ⅰ. 先天異常

①骨・関節の先天異常

②骨・関節の発育異常

③先天性骨系統疾患

④代謝性骨疾患等

Ⅱ. 外傷

①骨折（変形治癒等）

②関節内骨折

Ⅲ. 疾病

関節疾患

①感染症（重度骨欠損等）

②関節リウマチ（ムチランス型等）

③変形性関節症

④骨粗しょう症等

⑤その他

Ⅳ. 再手術

①先行する骨切り手術後の再手術

②人工関節再置換

これらの疾患に基づくインプラント置換手術は、2015年までには35万件に急増するとも言われている。これらの一定割合の症例においては、骨形態の異常により、高生体適合性インプラントが必要と考えられる。特に、長寿命化の影響で再置換手術が増加傾向にあり、高生体適合性インプラントの必要性が増加している。

(4) 高生体適合性インプラント製品のイメージ

1) 骨接合材料

重度の骨形態異常および骨粗しょう症などぜい弱な骨質患者の骨形状に最適な骨接合材料（骨プレート、髄内釘、Compression Hip Screw(CHS)、ショートフェモラルネイル等）

2) 下肢に使用される人工骨頭および人工関節（股関節、膝関節、足関節および足趾関節等）

骨関節変形に最適な人工関節（大腿骨の変形、重度の骨欠損等へ対応する製品）

3) 上肢に使用される人工骨頭および人工関節（肩、肘および手指等）

外傷・リウマチ等により骨形態が正常と異なる場合の人工肘関節等（上腕骨ステムおよび尺骨ステム等）

4) その他、特殊例

移植骨と骨形成能を有する素材とをコンビネーションさせた製品等

(5) 力学的性能試験

図 2 に例示したように高生体適合性インプラントは、必要最小限の変更により高い適合性を得ることを目的とする。そのため、製品形状の改善により骨格構造との適合性は向上するが、最適化による耐久性の低下はないものと考えられる。耐久性への影響が懸念される場合には、力学試験、耐久性試験および力学シミュレーションによる強度評価を行う。

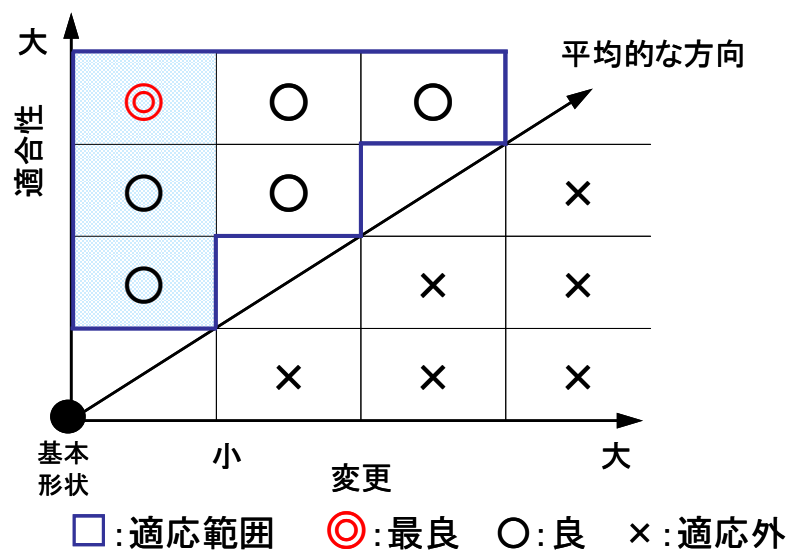



図2 高生体適合性インプラントの範囲

４．ガイドラインの検討過程

第 1 回開発 WG 会議

（1）開催日　平成 21 年 10 月 28 日（水）

（2）配布資料

資料 1-1　メンバー、今年度の内容、役割分担等に関する資料

資料 1-2　高生体適合性インプラントの開発ガイドライン（素案）

資料 1-3　力学試験の考え方に関する資料

（3）出席者

委員；勝呂徹（座長）、上野勝、佐藤徹、住谷健二、土居憲司、久森紀之、龍順之助

経済産業省；森芳友、加藤二子、加藤弘、

オブザーバー；迫田秀行、石川格、末岡明伯、谷口勝彦、河原林裕

事務局；岡崎義光

（4）議事概要

自己紹介後、座長に、東邦大学医学部整形外科勝呂徹先生が選出された。
ガイドライン事業に関して今までの経緯などが事務局より説明された。また、開発ガイドラインの内容をイメージしやすくするため、資料に基づき意見交換が行われた。ガイドラインの名称に関しては、カスタムメイドインプラントを併記することでわかりやすくなるのではとの説明があった。

患者個々の症例に応じて、基本的な機能を維持しながら、患者個々の求める機能および骨格適合性等を付加したカスタムメイドインプラントを開発する際に有用となる考え方、技術動向、試験項目および推奨項目などに関してまとめることとした。

ミニマムカスタムメイドインプラントの力学的なリスク分析からはじめ、フルカスタムメイドインプラントに向けてさらに発展させる方向性を確認した。また、リスク分析の基礎として破壊力学解析、インプラントされた状態での骨の安定性を予測するための有限要素解析、新材料を含めた短納期製造システムの動向に関して検討を進めることとした。

整形外科手術では、35%骨接合用品、脊椎：16%、人工関節：20%（膝：15%、股関節：5%）で、骨接合用品で最も多い。

本日の議論に基づき、カスタムメイドインプラントに関する症例文献検索および製造技術動向について広く意見を求めることとした。また、関連文献等有用な情報を事務局に連絡することとした。

第 2 回開発 WG 会議

（1）開催日　平成 21 年 11 月 25 日（水）

（2）配布資料

資料 2-1　第 1 回委員会議事録案

資料 2-2　力学試験の考え方に関する資料

（3）出席者

委員；勝呂徹（座長）、占部憲、齋藤知行、佐藤徹、住谷健二、土居憲司、久森紀之、
松下隆

経済産業省；吉野正人

オブザーバー；迫田秀行、石川格、谷口勝彦

事務局；岡崎義光

（4）議事概要

開発ガイドラインの名称に関しては、患者個々の症例に対応することを意識して、カスタムメイドを使用することとした。

整形外科手術では、35%骨接合用品、脊椎：16%、人工関節：20%（膝：15%、股関節：5%）で、骨接合用品が最も多い。手術件数が非常に多く、開発ガイドラインの進め方として、本年度は、骨接合用品の開発ガイドラインを中心にまとめることとした。人工関節に関しては、調査を中心とし、次年度以後にガイドラインを検討することとした。

新材料を含めた短納期製造システムの動向に関して、今後必要な開発の重点ポイントでもあり検討を進めることとした。現状を把握するためのアンケートを産総研が中心となり、勝呂先生をはじめ臨床の先生方の協力を得て進めることとした。

占部委員から、膝関節を中心に日米の骨格構造差と日本人に最適な製品開発の必要性に関して、住谷委員から、海外での開発動向（PMI を中心に）について、土居委員から、スーパー特区を中心とした国内の取り組み状況および将来展望について、久森委員から、破壊力学解析の考え方について情報を提供頂いた。

第3回開発WG会議

（1）開催日　平成21年12月22日（火）

（2）配布資料

資料3-1　第2回委員会議事録案

資料3-2　カスタムメイド骨接合用品の開発ガイドラインの素案

資料3-2　附属書：力学試験の考え方に関する資料

（3）出席者

委員；勝呂徹（座長）、上野勝、占部憲、齋藤知行、佐藤徹、住谷健二、土居憲司、
松下隆、安永裕司、龍順之助

経済産業省；森芳友、加藤弘、吉野正人

オブザーバー；迫田秀行、石川格、末岡明伯、谷口勝彦

事務局；岡崎義光

（4）議事概要

安永委員から、日本人に合う人工股関節のメリット、齋藤委員から、日本人に合う人工膝関節のメリット、佐藤委員から、製造プロセスに関して、上野委員から、今後望まれるカスタムメイド製品イメージについて情報を提供頂いた。

患者個々の症例に応じて、基本的な機能を維持しながら、患者個々の求める機能および骨格適合性等を付加したカスタムメイド骨接合用品を開発する際に有用となる考え方を中心に、序文、適応範囲、定義、製品の分類、製品化のプロセス、機械的試験に関して、実証試験結果を含めた試験の考え方および推奨項目などに関してまとめることとした。

第4回開発WG会議

(1) 開催日　平成22年2月3日（水）

(2) 配布資料

資料4-1　第3回委員会議事録案

資料4-2　カスタムメイド骨接合用品の開発ガイドライン（素案）

資料4-3　カスタムメイド人工関節の開発の考え方（素案）

資料4-4　実証試験等参考資料

(3) 出席者

委員；勝呂徹（座長）、上野勝、占部憲、齋藤知行、佐藤徹、住谷健二、
土居憲司（代理：杉野篤史）久森紀之、松下隆

経済産業省；広瀬大也、加藤弘

オブザーバー；迫田秀行、石川格、末岡明伯

事務局；岡崎義光

(4) 議事概要

・骨接合用品の開発ガイドラインの内容に関して審議を行い了承を得た。人工関節に関しては、開発の考え方および調査を中心とし、次年度以後に開発ガイドラインを検討することとした。

・座長の協力を得つつ、事務局が中心となりカスタムメイド骨接合材料のアンケートを実施することとした。

・今回の委員会で本年度の委員会は終了とし、アンケートのまとめ方、報告書の作成、また経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告は、座長および事務局に一任することなった。

・開発 WG 委員会としては、需要が多いカスタムメイド人工関節の開発ガイドラインの検討を今後継続してお願いすることを委員会の総意として決定した。

５．検討結果

平成21年度の成果として、高生体適合性インプラントを開発する際の基本的な考え方をとりまとめた。

5.1　高生体適合性インプラントの開発に関するまとめ、アンケート調査および実証試験

4回の開発WG委員会の議論により、カスタムメイド骨接合材料の開発ガイドラインおよびカスタムメイド人工関節に関する考え方をまとめることができた。また、臨床的な要望を把握するためのアンケート調査を実施した。さらに、カスタムメイド骨接合材料の力学的適合性を評価するための基礎的な関係式および試験方法をまとめるため、可能な限り実証試験を実施した。

カスタムメイド骨接合材料を開発するためのガイドラインに関して、適応範囲、引用規格、用語および定義、製品の分類、製造可能な条件、製品化のプロセス、機械的試験、附属書 A カスタムメイドの考え方、附属書 B カスタムメイド製品を必要とする症例、附属書 C 金属材料素材と素材の疲労特性の関係、附属書 D 酸化皮膜の解析方法、附属書 E 4 点曲げ試験の力学解析、附属書 F 圧縮曲げ試験の力学解析、附属書 G 4 点曲げ試験による髄内釘の力学解析、附属書 H 有限要素解析による力学シミュレーション、関連規格などを検討した。

カスタムメイド人工関節の開発に関する考え方に関しては、序文、社会的必要性、カスタムメイド人工関節の臨床論文動向、カスタムメイド人工関節の製造技術動向、適応範囲、カスタムメイドの定義、引用規格、必要とする症例、製品の分類、術前のインフォームドコンセントの必要性、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学試験、新規製造プロセスなどに関して議論した。また、国内の臨床的な問題点および製造動向を把握するため、各委員からのプレゼンテーションを実施した。

国内における臨床的な要望を把握するため、700 施設の病院にカスタムメイド骨接合材料に関するアンケート調査を実施した。臨床医からの回答をまとめた（図 3）。その結果、臨床的にも患者個々の症例に合うような製品が求められていることが明らかとなった。さらに、非常に多くの製品デザインに関連した要望が寄せられた。今回の調査により、今回のカスタムメイド骨接合材料の開発ガイドラインの必要性とカスタムメイド化の内容に関する要望の強さが実感された。

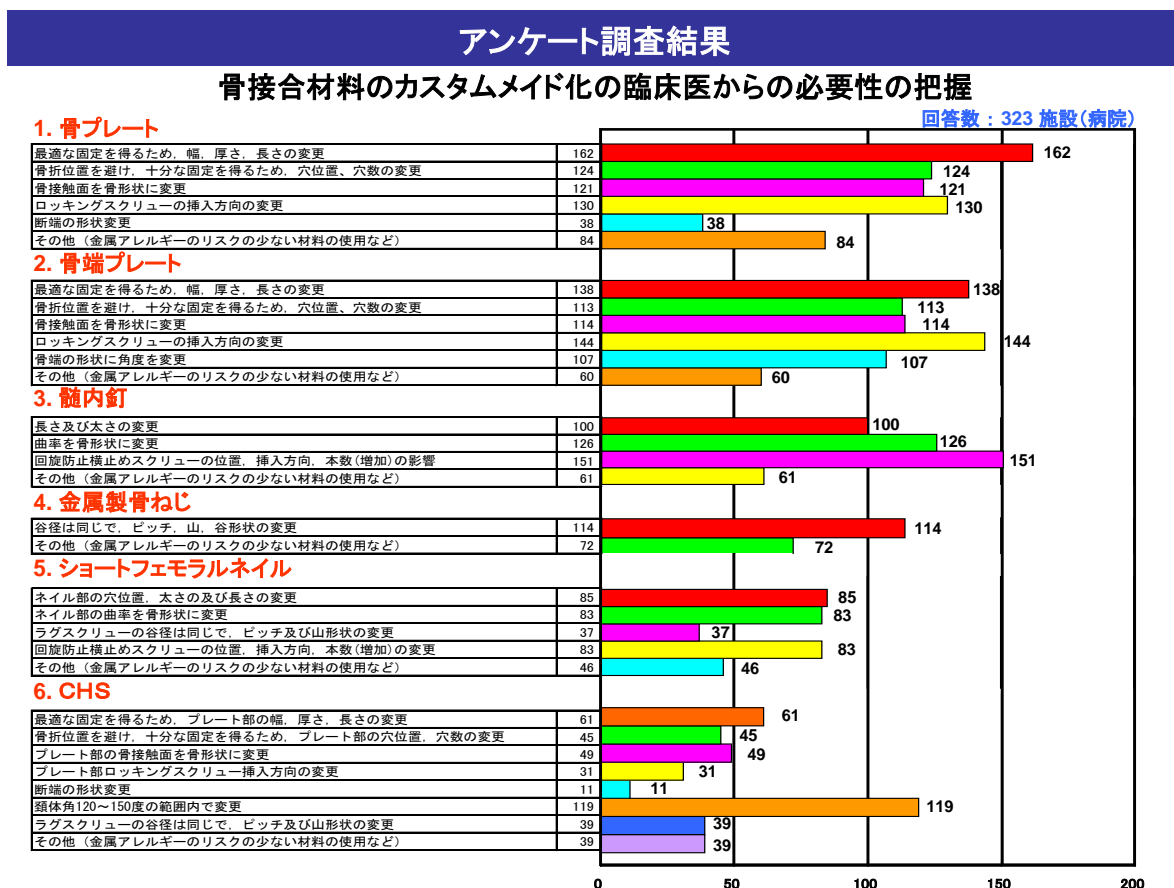



図３　アンケート調査結果

実証試験としては、骨接合材料の耐久性等の力学試験結果と素材の疲労特性の関係式を得るため、実際の製品および実際の製品を模擬した試験片での耐久性試験を実施した。代表的な結果を図4および図5に示す。図4に示したように製品を構成する素材の疲労強度と製品形状を反映させた耐久性に関して関係式を得ることができた。また、図5に示したように長期生体適合性を左右し、インプラント表面に生体内で生成する表面皮膜の構造解析方法に関して検討した。表面皮膜を透過電子顕微鏡でその場観察するとともに表面皮膜の構造を角度分解 XPS 測定で測定する方法を確立した。さらに、表面皮膜の強さを抵抗として測定する交流インピーダンス法が適応可能か調べた結果、生体内を模擬した溶液中で測定することで皮膜の強さを示すパラメータとして有用となることが明らかになった。骨折の状態を反映した力学シミュレーションの有用性に関しても検討を加えた。これらの実証試験で得られた結果および試験方法は、開発ガイドラインの附属書としてまとめた。

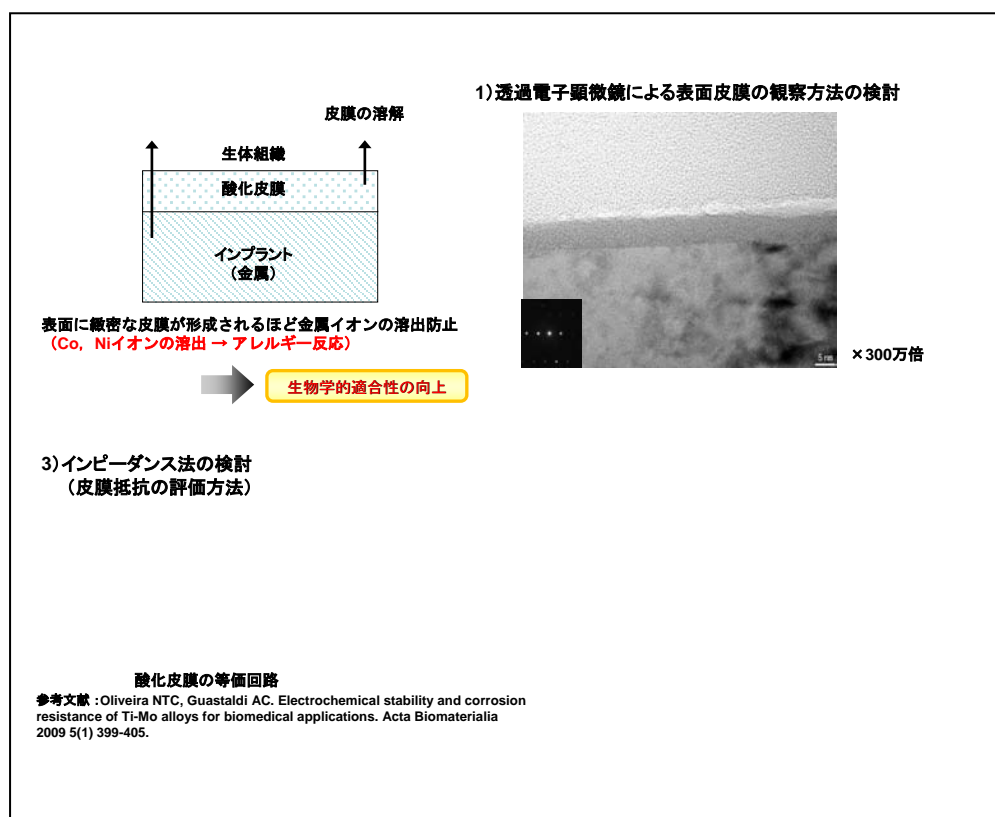



図4　金属製インプラント表面皮膜の構造解析方法の検討

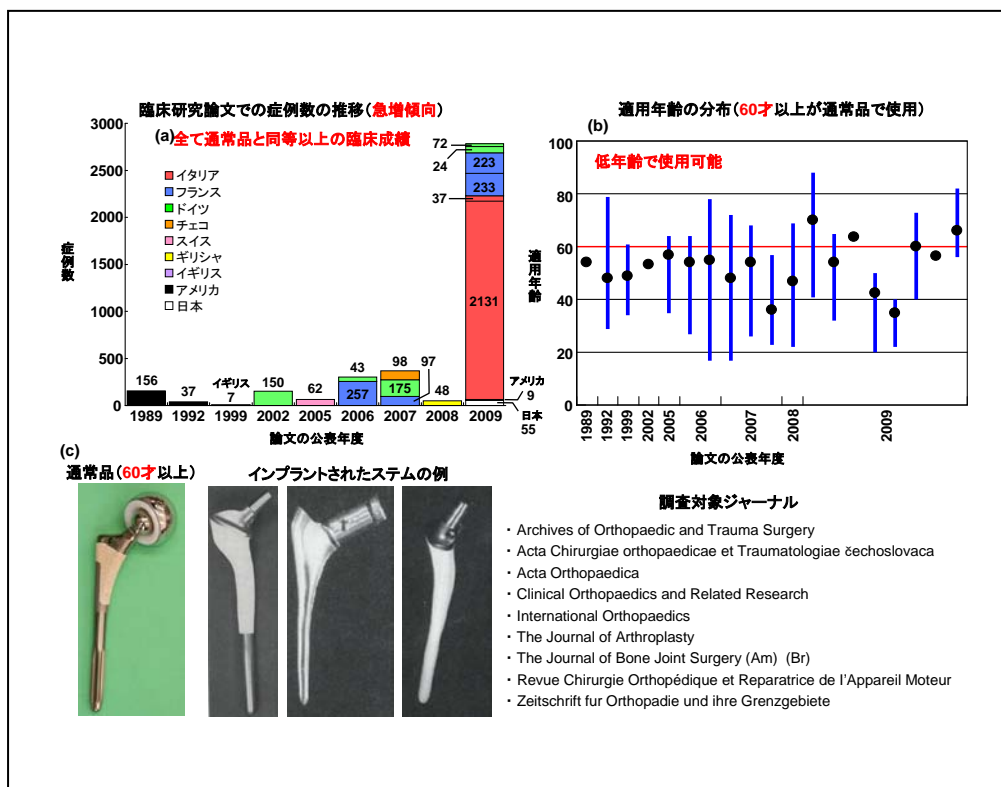



図５　カスタムメイド人工関節臨床論文の動向

5.2　今後の実施内容

高生体適合性インプラントの開発ガイドラインは、各委員より必要性が高いテーマであるとの意見が多く出され、継続審議をお願いすることとした。今後、カスタムメイド人工関節に関して詳細な検討を行うことが、本開発WG委員会からの要望として決議された。

高生体適合性（カスタムメイド）骨接合材料の開発ガイドライン（案）

Guideline for development of custom-made osteosynthesis devices

1. 序　文

骨接合材料を必要とする患者の急速な増加（整形インプラントの手術件数の約 35%以上が骨接合術）に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、低侵襲手術の実現、固定力および適合性の向上、早期リハビリの実現、再手術のしやすさおよび成績向上など数々の患者に対するメリットが増加する。

2. 適応範囲

このガイドラインは、カスタムメイド骨接合材料を開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、製品の分類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な機械的試験方法および生体親和性の高い材料に変更する場合に有効な試験方法などに関して記述する。

3. 引用規格

これらの引用規格は、その最新版を適応する。関連規格として示した類似規格を用いてもよい。

(1) JIS T 0312　金属製骨接合用品の曲げ試験方法
(2) JIS T 0313　金属製骨接合用品の圧縮曲げ試験方法
(3) JIS T 0311　金属製骨ねじの機械的試験方法
(4) JIS T 0309　金属系生体材料の疲労試験方法
(5) JIS T 0310　金属系生体材料の切欠き効果および疲労き裂進展特性の試験方法
(6) JIS T 7401-1　外科インプラント用チタン材料-第 1 部:チタン
(7) JIS T 7401-2　外科インプラント用チタン材料-第 2 部:Ti-6Al-4V 合金展伸材
(8) JIS T 7401-3　外科インプラント用チタン材料-第 3 部:Ti-6Al-2Nb-1Ta 合金展伸材
(9) JIS T 7401-4　外科インプラント用チタン材料-第 4 部:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材
(10) JIS T 7401-5　外科インプラント用チタン材料-第 5 部:Ti-6Al-7Nb 合金展伸材
(11) JIS T 7401-6　外科インプラント用チタン材料-第 6 部:Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金展伸材
(12) JIS T 7403-1　外科インプラント用鉄基合金-第 1 部:ステンレス鋼
(13) JIS T 7403-2　外科インプラント用鉄基合金-第 2 部:高窒素ステンレス鋼
(14) JIS T 0302　金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
(15) JIS T 0304　金属系生体材料の溶出試験方法
(16) JIS T 0306　金属系生体材料の不動態皮膜のＸ線光電子分光法(XPS)による状態分析
(17) ISO 16428　Implants for surgery - Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices

(18) ISO 16429　Implants for surgery - Measurements of open-circuit potential to assess corrosion behavior of metallic implantable materials and medical devices over extended time periods

4. 用語および定義

本開発ガイドラインで用いる主な用語および定義は、JIS T 0311、JIS T 0312 及び JIS T 0313 に基づく。 また、次のように定義する。

カスタムメイド骨接合材料（custom-made osteosynthesis devices）

基本性能を維持しつつ、患者個々の症状に応じて不適合な部分が存在する場合に改善を加え、生体との適合性、固定性および生体親和性などを向上させた骨接合材料（附属書 A 参照）。特に、附属書 B に示す症例において効果的となる。類義語として、テーラーメイド（tailor-made）およびオーダーメイド（order-made）がある。

5. 製品の分類

製品には、重度の骨形態異常および骨粗しょう症などぜい弱な骨質患者の骨形状などに最適化し、適合性および固定性の向上並びに生体親和性の向上などを目的とした、骨プレート、骨端プレート、有角プレートおよび外反母趾用などの特殊プレート、髄内釘、Compression Hip Screw(CHS)、ショートフェモラルネイル、骨ねじ等がある。表 1 に具体的な例を示す。

6. 製造可能な条件

製造可能な条件としては、以下を満足する必要がある。

① 基本となるインプラントの製造販売の実績を有する。

② 医師との密接な連携により、患者個々の体形・骨格構造に応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

③ カスタムメイド製品の力学的安全性（機械的性質）の検証（確認）および品質を検査できる技術を有する。

④ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

表１　カスタムメイド骨接合材料の例

骨プレート	(1) 最適な固定を得るため、幅、厚さ、長さの変更 (2) 骨折位置を避け、十分な固定を得るため、穴位置、穴数の変更（増加または減少） (3) 骨接触面を骨形状に変更（最大適合） (4) ロッキングスクリュー挿入方向の変更 (5) 断端の形状変更
骨端プレート	(1) 最適な固定を得るため、幅、厚さ、長さの変更 (2) 骨折位置を避け、十分な固定を得るため、穴位置、穴数の変更（増加または減少） (3) 骨接触面を骨形状に変更（最大適合） (4) ロッキングスクリュー挿入方向の変更 (5) 骨端の形状に角度を変更（最大適合）
髄内釘	(1) 長さおよび太さの変更（増加または減少） (2) 曲率を骨形状に変更（最大適合） (3) 回旋防止横止めスクリューの位置、挿入方向、本数の増加などの変更
骨ねじ	(1) 谷径は同じで、ピッチおよび山形状の変更
Compression Hip Screw（CHS）	(1) 最適な固定を得るため、プレート部の幅、厚さ、長さの変更 (2) 骨折位置を避け、十分な固定を得るため、プレート部の穴位置、穴数の変更（増加または減少） (3) プレート部の骨接触面を骨形状に変更（最大適合） (4) プレート部ロッキングスクリュー挿入方向の変更 (5) 頚体角 120～150 度の範囲内で変更 (6) ラグスクリューの谷径は同じで、ピッチおよび山形状の変更
ショートフェモラルネイル	(1) ネイル部の穴位置、太さのおよび長さの変更（増加または減少） (2) ネイル部の曲率を骨形状に変更（最大適合） (3) ラグスクリューの谷径は同じで、ピッチおよび山形状の変更 (4) 回旋防止横止めスクリューの位置、挿入方向、本数の増加などの変更

7. 製品化のプロセス

7.1 製造プロセス

製造は、医師との密接な連携により行い、その手順は次による。

① X線写真もしくはX線CTなどにより、製造に必要となる骨格構造などの画像情報を採取する。
② 骨格との適合性および手術のしやすさなどを考慮して、患者に最適なインプラントの製品デザイン案および製造方案などを作製する。
③ 製品デザイン、製造方案および力学的安全性の検証方法などに関して医師の了承を得る。
④ 最適なインプラントを設計および製造する。
⑤ 製造された製品と設計デザインの整合性（一致性）および力学的安全性を確認するとともに確認データを保管する。
⑥ 臨床前に医師の確認後、臨床使用する。

7.2 製品の製造

製品の製造に関しては、基本性能と同一の方法を基本とするが、短納期の新製造プロセスで製造する場合には、新製造プロセスでの品質の保証、生物学的安全性評価および力学的安全性評価を十分に行う。

7.3 生体適合性の高い材料への変更

金属過敏症（コバルトおよびニッケルイオン）および破損リスクの低減などの観点から、生体親和性或いは疲労特性などを向上させた材料で、別の種類のインプラント製品で既に認可された材料に変更する場合は、基本製品に比べて特性が低下しないことを示す。変更の優位性を示すのに参考となる指針を次に示す。また、金属材料の素材特性と疲労特性の関係を附属書Cに示す。

①金属材料では、生体内で材料表面に生成する酸化皮膜の強固さ（化学的な安定性、強さおよび損傷した場合の再生能力など）により、生物学的安全性が左右される（附属書D参照）。
この酸化皮膜の安定性は、JIS T 0302によるアノード分極試験、インピーダンス試験、JIS T 0306による酸化皮膜の状態分析（附属書D参照）或いはJIS T 0304による溶出試験などのいずれかより評価できる。測定溶液としては、細胞培養液、ISO 16428およびISO 16429に準じたリンゲル液、加速試験溶液としては、ISO 16428に準じ、0.9%NaClにHClを添加し、pHを2に調製した溶液を用いるとよい。

②素材の疲労特性は、JIS T 0309に準じて疲労試験を行い、10 Hzで1年臨床使用分に相当する10^6回の疲労強度を測定する。

8. 機械的試験

骨格構造との適合性が向上するため、一般的には耐久性の低下は少ないと考えられる。基本製品のワーストケースでの力学特性以上となることが、明確な場合には機械的試験は省略できる。力学的安全性の検証に関しては、表 2 を参考に基本品に比べ性能が低下しないことを示す。表 2 の複数の項目でも機械的性質の低下の懸念がない場合には、製品化が可能となる。基本製品の範囲を超える場合には、力学的安全性を担保できる試験を予め実施し考察する。その際には、附属書 H に示した有限要素解析などが活用できる。

表 2　機械的試験に対する考え方

カスタムメイド化の項目	機械的試験の考え方
1. 骨プレート	
(1) 最適な固定を得るため、幅、厚さ、長さの変更	(1) 附属書 E を参考に、幅、厚さ、長さの変更が強度低下に影響しないことを考察する。
(2) 骨折位置を避け、十分な固定を得るため、穴位置、穴数の変更（増加または減少）	(2) 附属書 E を参考に穴位置、穴数の変更が強度低下に影響しないことを考察する。
(3) 骨接触面を骨形状に変更（最大適合）	(3) 類似形状のモデルを用いた 4 点曲げ試験により強度への影響を考察する。
(4) ロッキングスクリューの挿入方向の変更	(4) 挿入方向の変更により固定力が低下しないことを考察する。
(5) 断端の形状変更	(5) 強度低下に影響しないことを考察する。
2. 骨端プレート	
(1) 最適な固定を得るため、幅、厚さ、長さの変更	(1) 附属書 F を参考に、幅、厚さ、長さの変更が強度低下に影響しないことを考察する。
(2) 骨折位置を避け、十分な固定を得るため、穴位置、穴数の変更（増加または減少）	(2) 附属書 F を参考に穴位置、穴数の変更が強度低下に影響しないことを考察する。
(3) 骨接触面を骨形状に変更（最大適合）	(3) 類似形状のモデルを用いた圧縮曲げ試験などにより強度への影響を考察する。
(4) 十分な固定を得るためロッキングスクリューの挿入方向の変更	(4) 挿入方向の変更により固定力が低下しないことを考察する。
(5) 骨端の形状に角度を変更	(5) 角度が類似のモデルを用いた圧縮曲げ試験などにより強度への影響を考察する。

3. 髄内釘	
（1）太さ、穴位置および長さの変更（増加または減少）	（1）附属書 E を参考に太さ、穴位置および長さの変更が強度低下に影響しないことを考察する。
（2）曲率を骨形状に変更	（2）附属書 G を参考に曲率の変更による強度への影響を考察する。
（3）回旋防止横止めスクリューの位置、挿入方向、本数の増加	（3）横止めスクリューの位置、挿入方向、本数の増加が髄内釘ロッドの強度低下に影響しないことを考察する。
4. 骨ねじ	
（1）谷径は同じで、ピッチ、山形状の変更	（1）JIS T 0311 を参考にピッチ、山形状の変更がねじの強度低下に影響しないことを考察する。
5. Compression Hip Screw（CHS）	
（1）最適な固定を得るため、プレート部の幅、厚さ、長さの変更	（1）附属書 F を参考に、プレート部の幅、厚さ、長さの変更が強度低下に影響しないことを考察する。
（2）骨折位置を避け、十分な固定を得るため、プレート部の穴位置、穴数の変更（増加または減少）	（2）附属書 F を参考に穴位置、穴数の変更が強度低下に影響しないことを考察する。
（3）骨接触面を骨形状に変更（最大適合）	（3）類似形状のモデルを用いた 4 点曲げ試験などにより強度への影響を考察する。
（4）ロッキングスクリューの挿入方向の変更	（4）挿入方向の変更により固定力が低下しないことを考察する。
（5）頚体角 120～150 度の範囲内で変更	（5）附属書 F を参考に変更による強度への影響を考察する。
（6）ラグスクリューの谷径は同じで、ピッチ、山形状の変更	（6）変更が強度低下に影響しないことを考察する。

6. ショートフェモラルネイル	
（1）太さ、穴位置および長さの変更（増加または減少）	（1）附属書 F を参考に太さ、穴位置および長さの変更が強度低下に影響しないことを考察する。
（2）曲率を骨形状に変更	（2）附属書 G を参考に曲率の変更による強度への影響を考察する。
（3）回旋防止横止めスクリューの位置、挿入方向、本数の増加	（3）横止めスクリューの位置、挿入方向、本数の増加が髄内釘ロッドの強度低下に影響しないことを考察する。
（4）ラグスクリューの谷径は同じで、ピッチ、山形状の変更	（4）変更が強度低下に影響しないことを考察する。

附属書 A

（参考）

カスタムメイドの考え方

A.1 カスタムメイドの範囲

基本性能を維持しつつ、患者個々の症状に応じて不適合な部分が存在する場合に最小限の改善を加える場合の製品開発の考え方（イメージ）を図 A.1 に示す。カスタムメイドには、患者個々に完全に適合させたフルカスタムメイドとミニマリーカスタムメイドが考えられるが、患者個々の症状に応じて不適合な部分が存在する場合に最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を加えることで、最良の適合性および固定性を示す製品（ミニマリーカスタムメイド）を中心とする。また、図 A．1に示した平均的な方向は、次形状の製品の基本性能をイメージしており、変更の範囲としては、20%程度が目安の一つと考えられる。

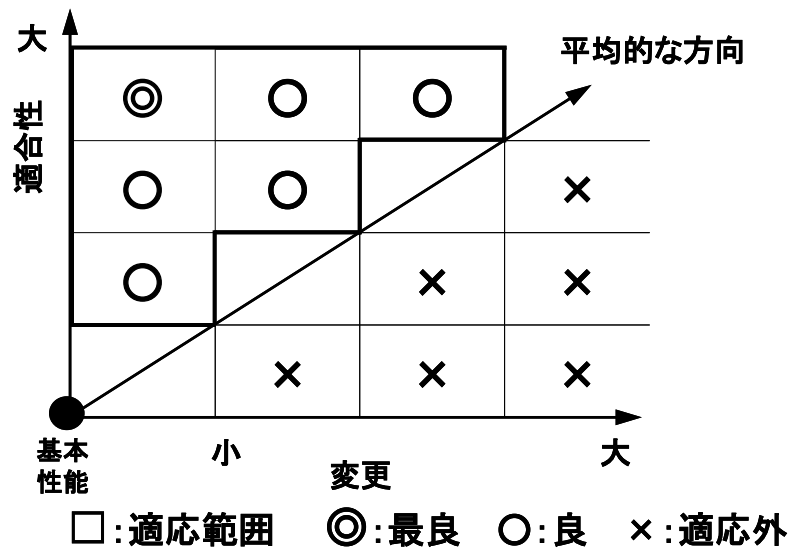



図 A.1　カスタムメイドの考え方

附属書 B
（参考）
カスタムメイド製品を必要とする症例

B.1 必要とする症例

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例において、カスタムメイド骨接合材料が必要となる。

Ⅰ. 先天異常
①骨・関節の先天異常
②骨・関節の発育異常
③先天性骨系統疾患
④代謝性骨疾患等

Ⅱ. 外傷
①骨折（変形治癒等）
②関節内骨折

Ⅲ. 疾病
骨・関節疾患
①感染症（重度骨欠損等）
②関節リウマチ（ムチランス型等）
③変形性関節症
④骨粗しょう症
⑤骨腫瘍
⑥その他

Ⅳ. その他の手術
①先行する骨切り手術および人工関節置換術

臨床使用に際しては、患者に対して十分説明した上で理解を得ること、万一の不具合が発生した場合の取り決め等を事前に行っておくことが重要となる。

附属書 C

（参考）

金属材料素材と素材の疲労特性の関係

C.1 生体適合性と素材の疲労特性

金属材料の素材と疲労特性の関係を**図 C.1** に示す。生体内で許容できる生体適合性は、ステンレス鋼以上の生体適合性で、ステンレス鋼においては、クロム（Cr）やモリブデン（Mo）などの元素の量を増加することで、耐食性と生体適合性が向上する。また、溶体化（固溶化）処理に比べ、窒素（N）の添加および 20%冷間加工を加えるとチタン（Ti）合金と同レベルの疲労強度を達成できる。

ステンレス鋼に比べて生体適合性が優れる工業用チタン材料では、酸素（O）や鉄（Fe）などの微量元素の増加に伴い、疲労強度は増加し、4 種純 Ti では、20%冷間加工を加えることで、Ti 合金の疲労強度に近づく。Ti 合金では、モリブデン（Mo），ジルコニウム（Zr），ニオブ（Nb），タンタル（Ta）などを添加することで、工業用純 Ti に比べ、耐食性と生体適合性が高くなる。さらに、新しい熱処理（過時効処理など）や熱間鍛造プロセスを導入することで、製品の耐久性は、かなり増加する。

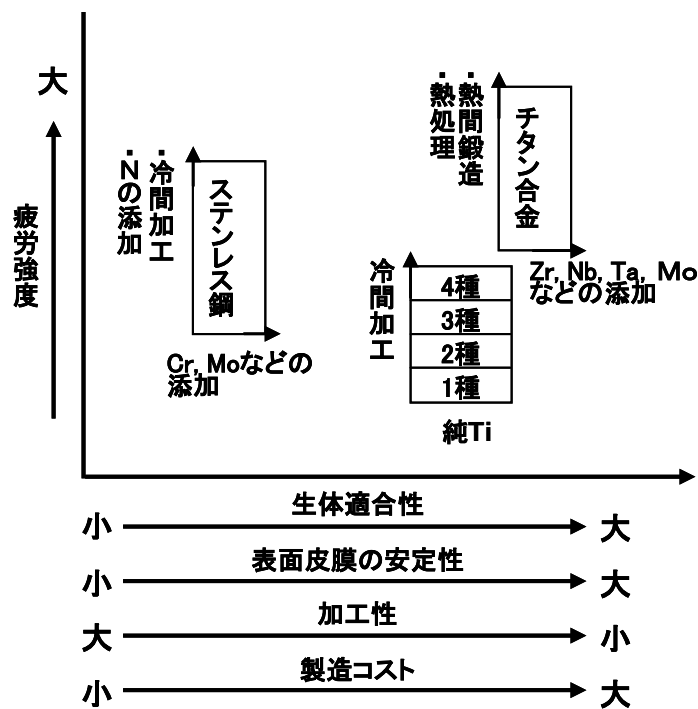



図 C.1　素材と疲労特性の関係

附属書 D

(参考)

酸化皮膜の解析方法

D.1 酸化皮膜の解析方法

生体内では、塩化物（Cl）イオンの存在により腐食が進行する。図 D.1 に示す材料表面に生成する酸化皮膜（厚さ数ナノメートル）が緻密で強固であるほど、皮膜が溶解しにくく、また、皮膜を通過して溶出する金属イオンの量が少なくなるため、生体適合性が向上する。

この酸化皮膜は、電子顕微鏡観察技術の急速な進歩〔集束イオンビーム（FIB）加工で調製後の電界放射型透過電子顕微鏡（FE-TEM）など〕により直接観察できる。また、酸化皮膜の状態（組成など）は、JIS T 0306 に準じたＸ線光電子分光法(XPS)による状態分析により測定できる。最近では、アルゴン（Ar）スパッタの影響が少ない角度分解 XPS による測定（D.2 角度分解 XPS 測定参照）が簡便で推奨される。

酸化皮膜の安定性は、一般的には JIS T 0302 に準じたアノード分極曲試験によって評価ができる。アノード分極試験では、自然浸漬電位からアノード（＋）側に電位を付加することで、酸化皮膜を通過する電子の量を把握するため、アノード分極曲線の電流値が低いほど酸化皮膜が強固で安定となる。アノード分極試験において得られるアノード分極曲線で、0 mV を示す電流密度および 10 μA/cm^2 を示す電位などを比較することで材料間の比較が可能となる。

Ti 合金（JIS T 7401-2：Ti-6Al-4V および JIS T 7401-4：Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金），316L ステンレス鋼を用い、アノード分極曲線において 10 μA/cm^2 を示す電位の pH による変化を図 D.2 に示す。ISO 16428 および ISO 16429 に規定された溶液を含め、0.9%NaCl（pH=5.6），リンゲル液（pH=5.5），細胞培養液（イーグル MEM, pH=7.5），PBS（－）(pH=7.5)，1.8%NaCl，2.7%NaCl，3.6%NaCl，4.5%NaCl，0.9%NaCl 溶液に HCl を加え pH を 1，2，3，4，5 および 6 に調製した水溶液，0.01%乳酸（pH=3.5），0.05%乳酸（pH=3），1%乳酸水溶液（pH=2），0.01%HCl（pH=2），子牛血清（pH=7.4）および人工唾液（pH=6.4）の各種溶液中で測定したアノード分極曲線から、10 μA/cm^2 を示す電位を測定した。Ti 合金の 10 μA/cm^2 を示す電位は、ステンレス鋼に比べ高く、不動態皮膜が強固となる。

さらに、酸化皮膜の強さは、インピーダンス試験により抵抗値としても評価できる。

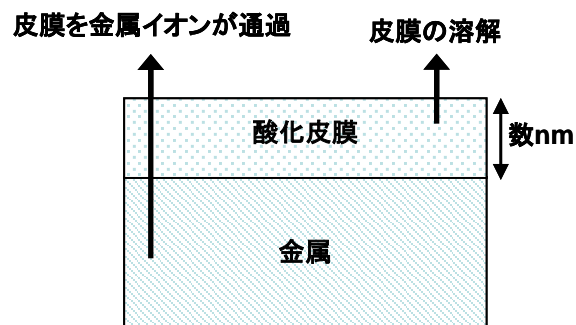



図 D.1　材料表面に生成する酸化皮膜

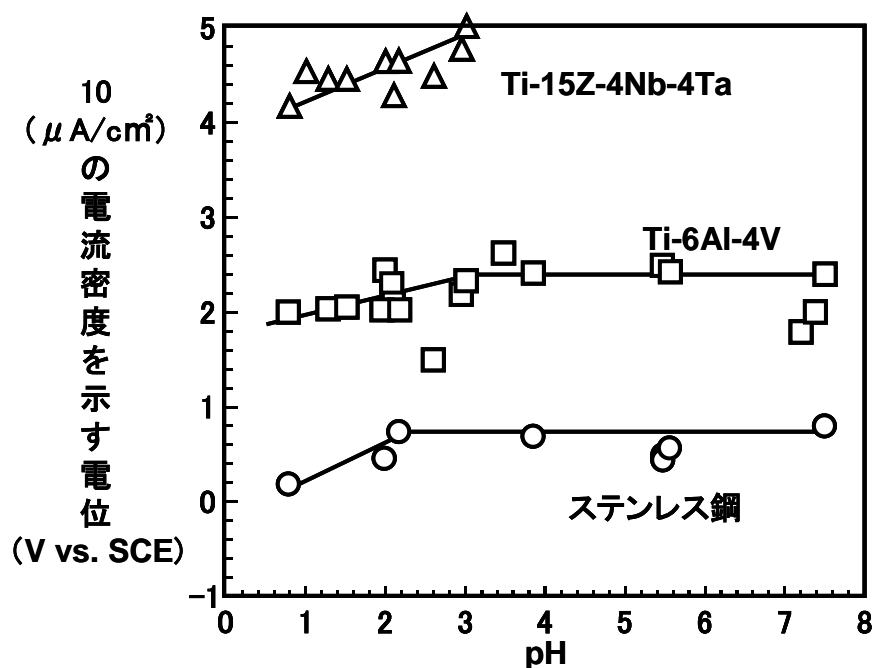



図 D.2　酸化皮膜の安定性に及ぼす pH の影響

D.2 角度分解 XPS 測定

角度分解 XPS の原理を図 D.3 に示す。入射軟 X 線に対して、試料を回転させ光電子の検出角度(θ)を変化させることで、分析深さ d を変化させて測定する。次式の関係[(1)]により、得られる深さ情報が変化する。

$$d=3\lambda\sin\theta$$

非弾性平均自由工程（IMFP）λ（例えば、TiO_2 の λ : 2 nm）を文献[(2)(3)]などにより算出することで、酸化皮膜の厚さ d が算出できる。λ の計算に際しては、例えば、TiO_2 の密度 : 4.23 g/cm^3, TiO_2 の価電子数 : 16, バンドギャップに関しては、アナターゼで 3 eV、ルチルで 3.2 eV であり、約 3 eV で計算できる。

図 D.3　角度分解 XPS の原理

D.3 インピーダンス試験方法

インピーダンス測定装置を用い、インピーダンス試験用セルなどは、JIS T 0302 によるアノード分極試験に準じることで測定できる。測定周波数は、Ti 合金では、0.01 Hz～100 kHz、ステンレス鋼では、1 Hz～1 kHz が推奨できる。皮膜の抵抗値を計算するための、皮膜の等価回路は、図 D.4 が基本[4]となる。

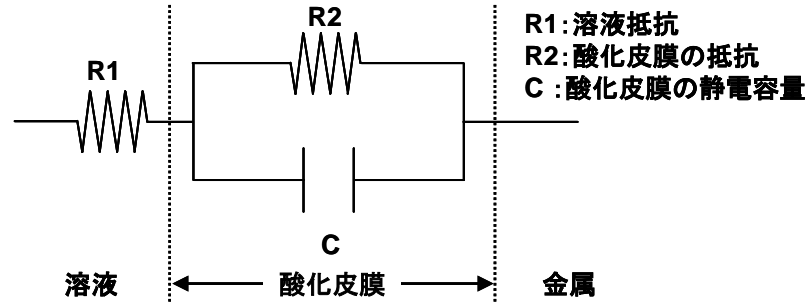



図 D.4　酸化皮膜（電気二重層）の等価回路

周波数を変えてインピーダンスを測定することで、酸化皮膜（電気二重層）の抵抗値が測定できる原理を以下に示す。

酸化皮膜内のキャパシタのインピーダンス X_{OF}（容量リアクタンス）は、次式となり、

$$X_{OF} = \frac{1}{j\omega C}$$

酸化皮膜の全インピーダンス X_{OF} は、$\omega = 2\pi f$（f：交流信号の周波数）とすると、次式となる。

$$\frac{1}{Z_{OF}} = \frac{1}{R_2} + \frac{1}{X_{OF}} == \frac{1 + j\omega CR_2}{R_2}$$

$$\therefore Z_{OF} = \frac{R_2}{1 + j\omega CR_2}$$

等価回路（図 D.4）の全インピーダンス Z は、複素数 $(x + yj)$ 表示すると次式となる。

$$Z = R_1 + \frac{R_2}{1 + j\omega CR_2} = R_1 + \frac{R_2}{1 + \omega^2 C^2 R_2{}^2} + \frac{-\omega^2 C R_2{}^2}{1 + \omega^2 C^2 R_2{}^2} j$$

ここで、Z の絶対値は、z の共役複素数 $\bar{z}$ を用いると次式となる。

$$|Z| = \sqrt{z\bar{z}} = \sqrt{x^2 + y^2}$$

したがって、等価回路の全インピーダンスの絶対値 $|Z|$ は、次式となる。

$$|Z| = \sqrt{\left\{R_1 + \frac{R_2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2} + \frac{-\omega C R_2^2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2} j\right\}\left\{R_1 + \frac{R_2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2} - \frac{-\omega C R_2^2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2} j\right\}}$$

$$= \sqrt{\left\{R_1 + \frac{R_2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2}\right\}^2 + \left\{\frac{-\omega C R_2^2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2}\right\}^2}$$

$$= \sqrt{{R_1}^2 + \frac{2R_1R_2 + {R_2}^2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2}}$$

$$|Z| = \sqrt{{R_1}^2 + \frac{2R_1R_2 + {R_2}^2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2}}$$

周波数 f が小さい場合には、$\omega^2 C^2 {R_2}^2 \cong 0$ より、次式に単純化できる。

$$|Z| = \sqrt{(R_1 + R_2)^2} = R_1 + R_2$$

周波数 f が大きい場合には、$1+\omega^2 C^2 R_2^2 \cong \infty$ すなわち、$\frac{2R_1R_2 + {R_2}^2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2} \cong 0$ となり、単純な近似式となる。

$$|Z| = \sqrt{{R_1}^2} = R_1$$

具体的には、インピーダンス測定装置（北斗電工製 HZ 5000 および Prinston Applied Research 社製 PARSTAT2273 など）を用いて、一定の電流(20 nA 程度)或いは一定の電圧（10 mV 程度）で、付加する交流の周波数を 0.01 Hz～100 kHz の範囲で変化させて、インピーダンス値および位相のずれ（°）を計測し、これらの測定値からインピーダンス値の実成分（Ω）およびインピーダンス値の虚成分（Ω）を算出し、ナイキスト（Nyquist）線図などを作成する。これらの測定データを図 5.D に示した等価回路のナイキスト線図に解析ソフトウェア（北斗電工製フィッテングソフトおよび Echem Soft Ware 社製 ZsimpWin など）を用いてフィッテングさせることで、酸化皮膜の抵抗、溶液の抵抗および酸化皮膜の静電容量を決定する。図 4.D の等価回路でのナイキスト線図（コールコールプロット）について、次に示す(5)(6)。

$Z = R_1 + \frac{R_2}{1 + j\omega C R_2}$ より、

$$Z = R_1 + \frac{R_2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2} - j\frac{\omega C R^2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2} = x(\omega) - jy(\omega) \qquad (1)$$

$x(\omega) = R_1 + \frac{R_2}{1+\omega^2 C^2 {R_2}^2}$ より、

$$\omega^2 C^2 {R_2}^2 = \frac{R_1 + R_2 - x}{x - R_1}$$

また、$y^2(\omega)=\dfrac{\omega^2C^2R_2{}^2\cdot R_2{}^2}{\left(1+\omega^2C^2R_2{}^2\right)^2}$ より、$\omega^2C^2R_2{}^2=\dfrac{R_1+R_2-x}{x-R_1}$ を代入すると、

$$y^2=\frac{\left(\dfrac{R_2}{x-R_1}-1\right)R_2{}^2}{\left\{1+\left(\dfrac{R_2}{x-R_1}-1\right)\right\}^2}=\frac{\left(\dfrac{R_2}{x-R_1}-1\right)R_2{}^2}{\dfrac{(x-R_1)^2}{R_2{}^2}}=(x-R_1)(R_1+R_2-x)$$

$$\therefore y^2=-x^2+(2R_1+R_2)x-R_1(R_1+R_2)$$

$$\therefore\left(x-\frac{2R_1+R_2}{2}\right)^2+y^2=\left(\frac{R_2}{2}\right)^2$$

xは,インピーダンスの実部、yはインピーダンスの虚部であり、$R_1\geq 0$、$R_2\geq 0$、$C\geq 0$、$0\leq\omega\leq\infty$ より、$x\geq 0$となり、共役複素数でありyを正で表示するため、(1)式を$-j$とした (6)。

中心〔$(R_1+R_2/2),0$〕, 半径($R_2/2$)の半円となり、実測データのフィッテングにより R_1 および R_2 を決定できる。また、最大値(半径)から静電容量を算出できる。

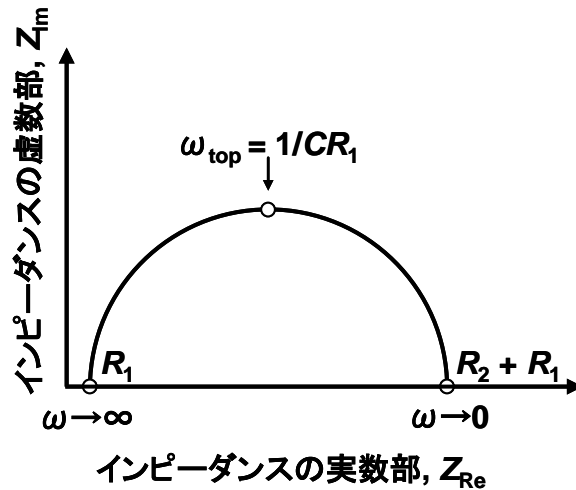



図 D.5 - 等価回路のナイキスト線図

20 nA の一定電流を負荷し、0.01 Hz～100 kHz の周波数範囲で、インピーダンス測定を行い、ナイキスト線図へのフィッテングにより、溶液の抵抗、酸化皮膜の抵抗および酸化皮膜の静電容量を算出した。イーグル培地(培養液)中で、自然浸漬電位から 0 mV までアノード分極させた場合にチタン合金(Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金, 表面積:1 cm^2)表面に生成した酸化皮膜の抵抗値は、イーグル培溶液中で一週間の溶出試験において生成した酸化皮膜の抵抗値と近い値を示した。イーグル培養液の抵抗値としては、約 250～400 Ω、酸化皮膜の抵抗値:約 1.2～2.0 MΩ/cm^2、酸化皮膜の静電容量:10～25 μF であった。さらに、自然浸漬電位からアノード側に分極さる電位の増加に伴い、酸化皮膜の抵抗値は直線的に増加するが、静電容量は逆に直線的に減少する傾向がみられた。

【参考文献】

(1) 表面分析　上巻　ー基礎と応用ーＤ．ブリッグス他編　アグネ社，p.136.
(2) X 線光電子分光法，日本表面科学会編，丸善株式会社，p.13.
(3) S. Tamura, C.J. Powell, D.R. Penn, Surf. Interface Anal., 21 165 (1994).
(4) N.T.C. Oliveira, A.C. Guastaldi, Electrochemical stability and corrosion resistance of Ti-Mo alloys for biomedical applications, Acta Biomaterialia, 2009 5(1) 399-405.
(5) 斉藤制海，除粒共著，制御工学，森北出版株式会社，p.99.
(6) (続)電気化学測定方法，電気化学学会編，p.53.

附属書 E

（参考）

4 点曲げ試験の力学解析

E.1 概要

JIS T 0312 などを参考にワーストケースでの基本製品を用いて耐久性試験などを予め実施し、縦軸に最大負荷荷重、横軸に破断までの繰り返し数を示した L-N 曲線等により、10^6 回の耐久限を測定する。耐久限の目安としては、使用体重の半分以上が推奨される。

負荷加重が小さい場合には、耐久性試験ではなく骨の固定に必要な強度と剛性を評価する。非荷重部に使用される場合には、素材がインプラント用規格を満足することで製造されていることを確認する。

E.2 4 点曲げ試験による応力解析

耐久性試験では、曲げモーメントと材料表面に発生する応力との間には、材料力学的に（E-1）式の関係が成り立つ[1][2]。

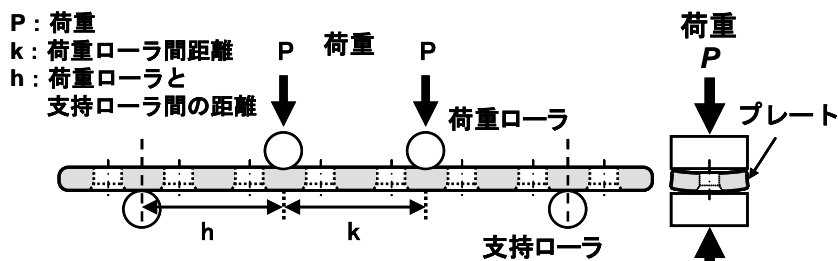
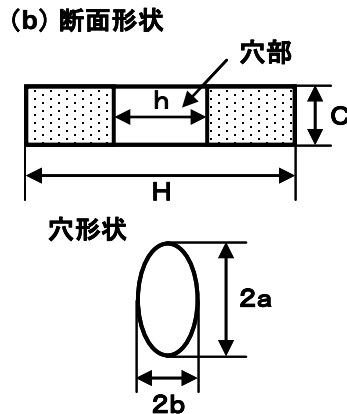
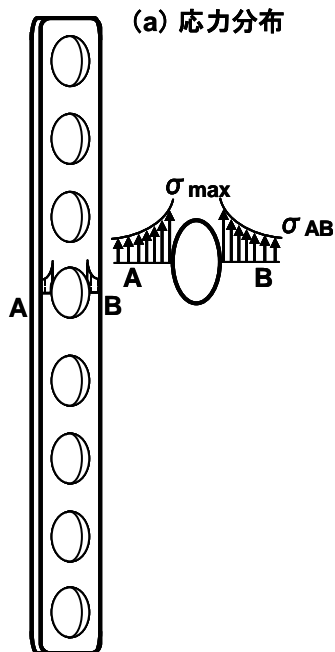



図 E.1 - 4 点曲げ試験

$$M = P \cdot h/2 = \sigma_{AB} \cdot Z \qquad (E.1)$$

$$\sigma_{max} = K \cdot \sigma_{AB} \qquad (E.2)$$

M：曲げモーメント，P：荷重

K：応力集中係数

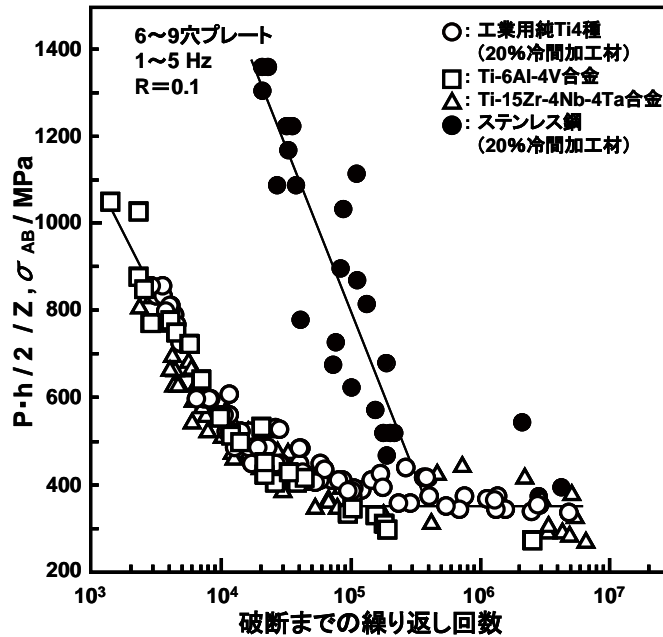
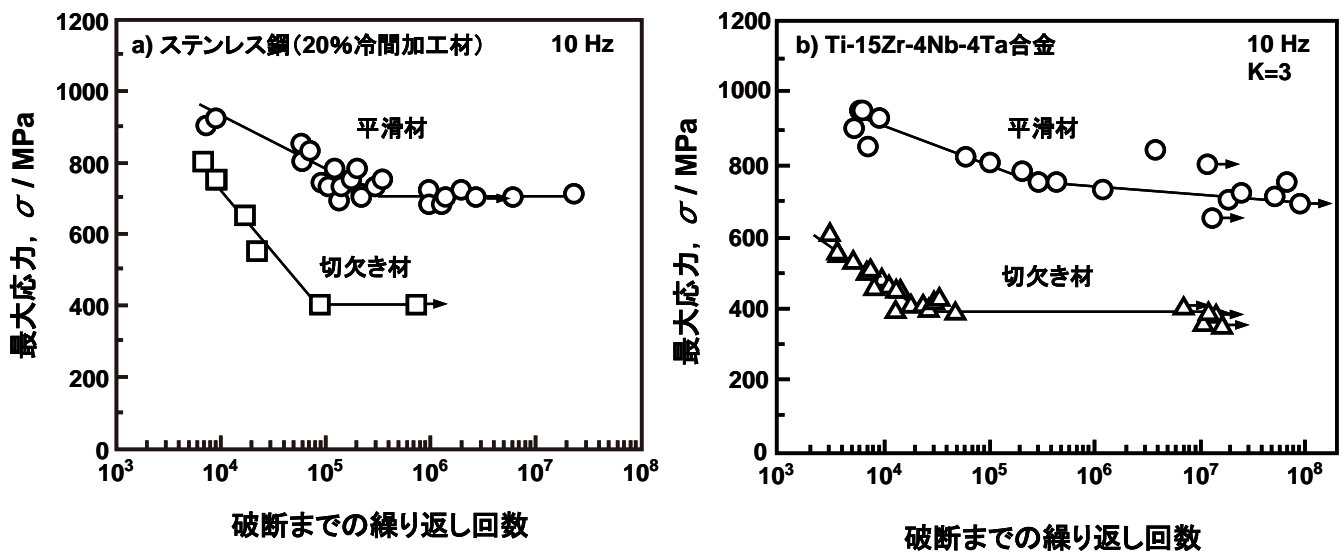
σ_{AB}：AB 面で生じる平均的応力

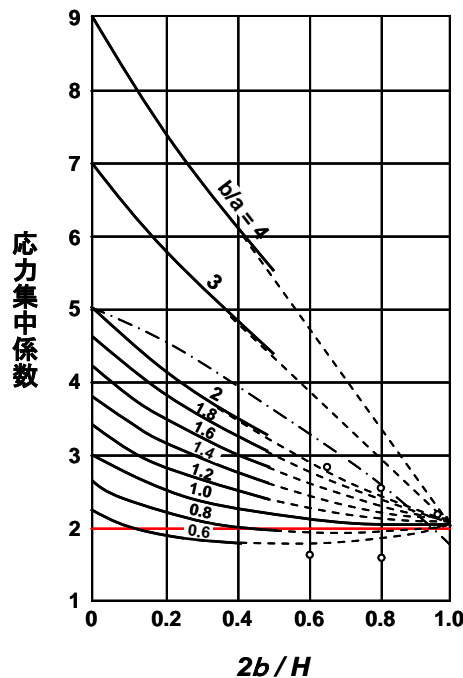
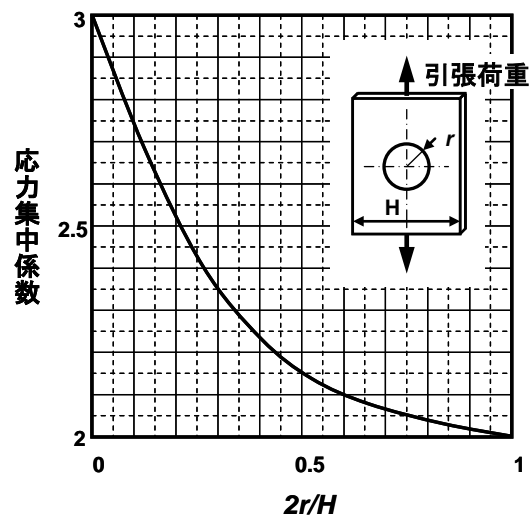
σ_{max}：最大応力

Z：断面係数

$$Z = \frac{1}{6} \times (H - h) \times C^2 \qquad (E.3)$$

図 E.2　曲げモーメントと骨プレート表面に発生する応力の関係

耐久性の場合には、(E-1) 式の表面応力σ_{AB}などの関係式を用いることで素材の疲労強度と比較できる。具体的には、骨プレートの穴形状から計算される応力集中係数Kと同程度の応力集中係数を有する切欠き（ノッチ）疲労試験片を用いて、JIS T 0310に準じて測定した10^6回の疲労強度を、骨プレートの耐久限から (E-1) 式を用い算出した最大応力σ_{AB}の値と比較する。4点曲げ試験による耐久性試験から算出したσ_{AB}の例を図E.3に示す。図E.4に示した応力集中係数K=3の切欠き疲労試験結果から得られる切欠き材の疲労強度に近い値となる。Ti-6Al-4V 合金および工業用純 Ti4種冷間加工材でもTi-15Zr-4Nb-4Ta合金と同様な傾向となる。

図E.3　4点曲げ試験による耐久性試験から算出したσ_{AB}の例

図E.4　切欠き疲労強度の測定例

ワーストケースでの基本製品での耐久性試験から（E-1）式などの関係式を求め、その関係式を用いて変更による影響の有無を評価する。応力集中係数Kは、図E.2(b)に示した穴形状と図E.5もしくは図E.6の関係図などを用いることで幾何学的に算出できる。近似的には、K=（1+2b/a）となる。最近では、E3に示した熱弾性応力測定により実測できる。(E-1）式の断面係数Zは、(E-3）式より算出できる。

図E.5 - 楕円形状と応力集中係数の関係[3]

図E.6 - 円形状と応力集中係数の関係[4]

E.3 熱弾性応力測定

熱弾性応力測定（赤外線応力測定）により、4 点曲げ試験により耐久性試験中に骨プレート表面に発生するσ_{AB}、σ_{max}および応力集中係数（σ_{max}/σ_{AB}）を実測値は、(E−1)式および(E−2)式から算出されたσ_{AB}およびσ_{max}、並びに図E−3の形状から計算した応力集中係数の値に、ほぼ等しかった（図E.7および図E.8参照）。特に、図E.8に示したように荷重Pの増加に応じて、σ_{AB}およびσ_{max}の実測値（熱弾性応力測定値）と材料力学的計算値のいずれも直線的に増加している。

熱弾性応力測定（赤外線サーモグラフィ）の原理を次に示す。弾性変形による熱弾性効果においては、Kelvenの法則$\Delta\sigma = -\Delta T/(k \cdot T)$が成り立ち、$k = \alpha/(\rho \cdot Cp)$となる[5][6]。

ここで、$\Delta\sigma$:主応力和の変動(Pa)、ΔT:温度変動(K)、k:熱弾性係数(1/Pa)、T:物体の温度(K)、α:線膨張係数(1/K)、ρ:密度(kg/m^3)、Cp:定圧比熱(J/(kg・K))となる。繰り返し荷重を負荷した状態で赤外線サーモグラフィにより、温度変動ΔTを計測し、主応力の和$\Delta\sigma$〔$\Delta(\sigma_1+\sigma_2)$〕を算出する。その際の熱弾性係数に関しては、引張り試験片を用いて、応力を変化させて実測したキャリブレーションカーブから評価することが望ましい。

熱弾性係数の目安としては、工業用純チタン Ti：3.58×10^{-12}、Ti-6Al-4V 合金：3.83×10^{-12} Pa が参考となる。線膨張係数としては、工業用純チタン Ti： 8.4×10^{-6}、Ti-6Al-4V 合金：8.8×10^{-6} (1/K)、密度としては、工業用純チタン Ti：4.51×10^{3}、Ti-6Al-4V 合金：4.42×10^{3} kg/m³、比熱としては、工業用純チタン Ti および Ti-6Al-4V 合金のいずれも 0.52×10^{3} J/(kg・K)が参考となる。

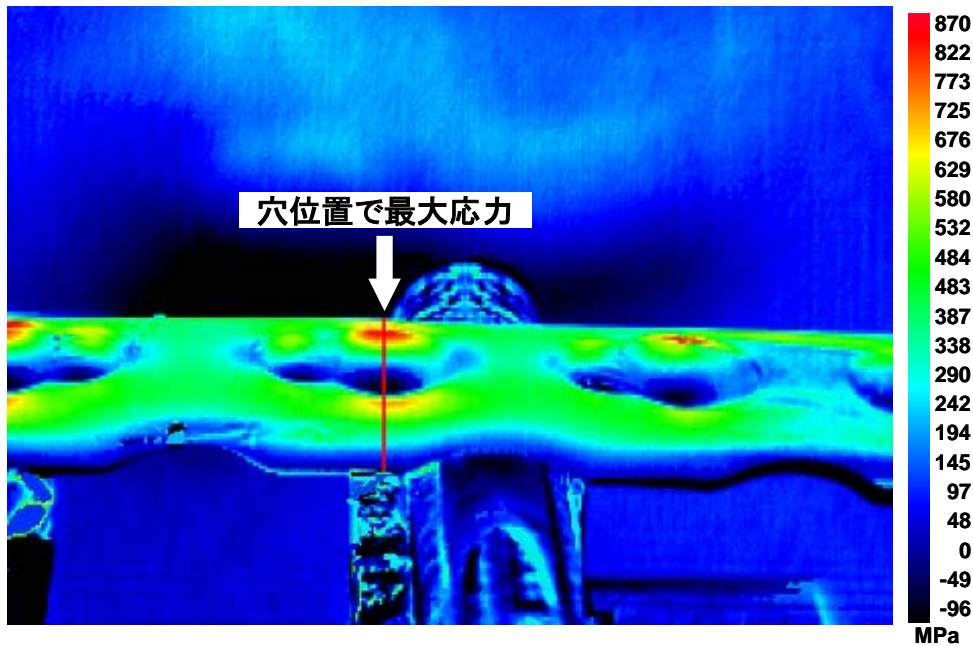



図 E.7-4 点曲げ試験により骨プレート表面に発生する応力集中の実測例

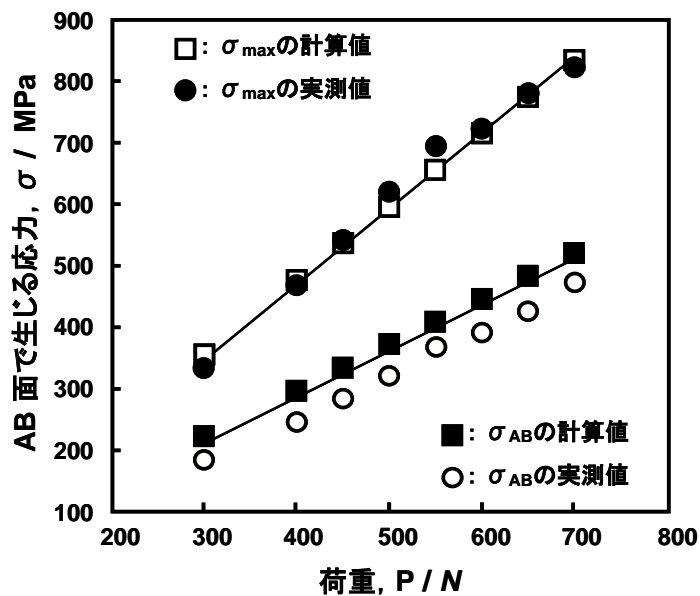



図 E.8　σ_{AB} および σ_{max} の熱弾性応力測定結果と材料力学計算結果の比較

参考文献

(1) 機械工学便覧 A4 材料力学，日本機械学会編，p. 27.
(2) 西田正孝著：応力集中（増補版），森北出版，p. 205.
(3) 西田正孝著：応力集中（増補版），森北出版，p. 362.
(4) JIS T 0310 の解説
(5) NDIS 3425　熱弾性応力測定法，日本非破壊検査協会，2008
(6) JIS Z 2300　非破壊試験用語，2009，p. 84～p. 87.

附属書F

（参考）

圧縮曲げ試験の力学解析

F.1 概要

JIS T 0313 などを参考にワーストケースでの基本製品を用いて耐久性試験などを予め実施し、縦軸に最大負荷荷重、横軸に破断までの繰り返し数を示した L-N 曲線により、10^6 回での耐久限を測定する。耐久限の目安としては、使用体重の半分以上が推奨される。

F.2 圧縮曲げ試験での応力解析

圧縮曲げ試験での応力分布は、図 F.1 となる。図 F.2 に示した穴形状と図 E.3 の関係図などから応力集中係数 K を算出する。近似的には、K=（1+2b/a）となる。耐久性に関して、応力集中係数 K およびインプラント表面に作用する最大応力との間には、(F-2）式が成り立つ。(F-1）式の最大応力 σ_A などの関係式を用いることで素材の疲労強度と比較できる。具体的には、プレートの穴形状から計算される応力集中係数 K と同程度の応力集中係数の切欠き（ノッチ）疲労試験片を用いて、JIS T 0310 に準じて測定した 10^6 回の疲労強度を、骨プレートの耐久限から（F-1）式を用い算出した最大応力 σ_A の値と比較する。(F-1）式の断面係数 Z は、(F-3）式より幾何学的に算出できる。

基本製品で関係式を求め、その関係式を用いて変更による影響の有無を確認する。

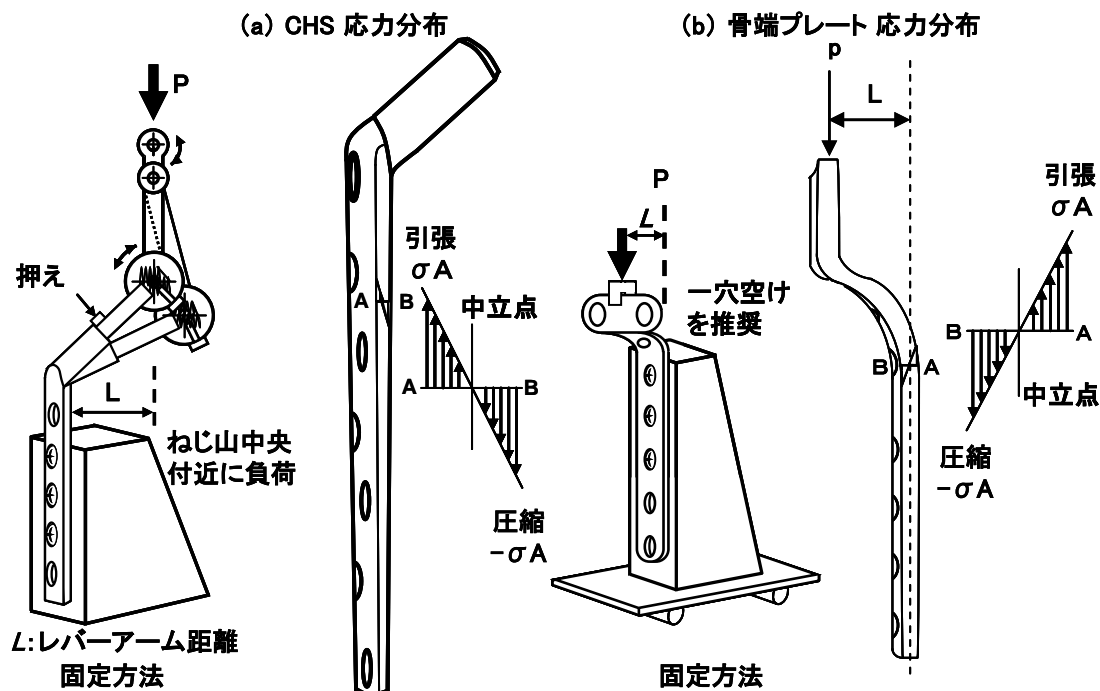
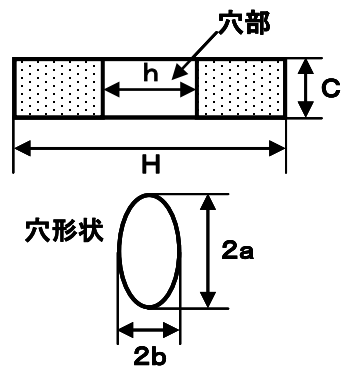



図 F.1　圧縮曲げ試験での応力分布

$$M = P \cdot L = \sigma A \cdot Z \qquad (F.1)$$

$$\sigma max = K \cdot \sigma A \qquad (F.2)$$

M：曲げモーメント

P：圧縮荷重

K：応力集中係数

σmax ： 最大応力

Z：断面係数

$$Z = \frac{1}{6} \times (H - h) \times C^2 \qquad (F.3)$$

図 F.2　曲げモーメントとインプラント表面に発生する応力の関係

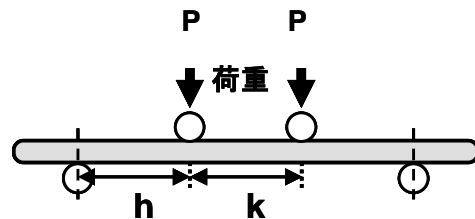
附属書Ｇ

（参考）

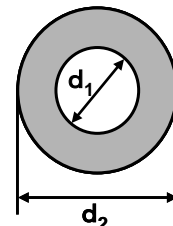
４点曲げ試験による髄内釘の力学解析

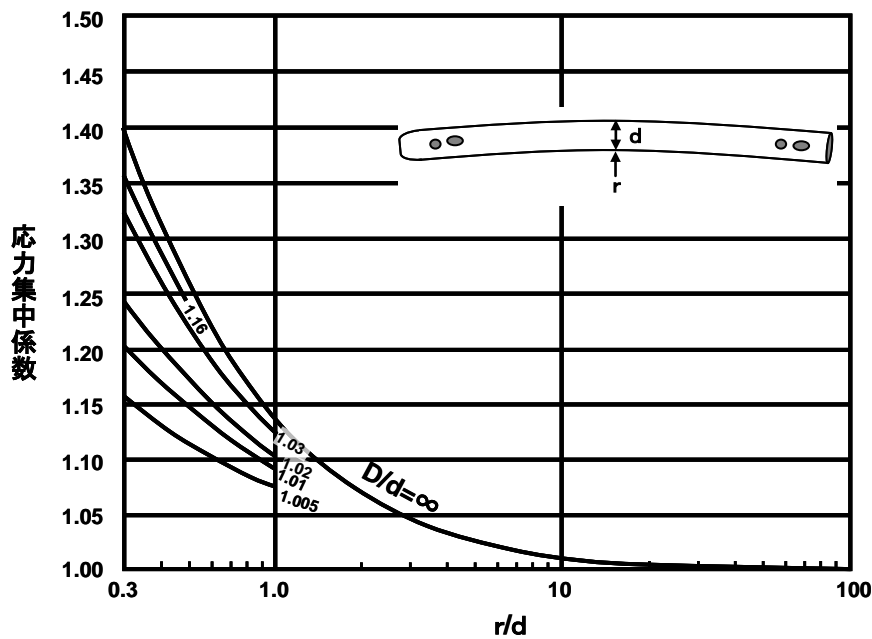
G.1 曲率の影響の評価

インプラントに作用する曲げモーメントと材料表面に生成する応力の関係は、図G.1に示すように附属書Ｅと同じになるが、断面形状により断面係数Ｚの値が異なる。曲率の影響は、図G.2に示した応力集中係数と曲率の関係図を用いることで評価できる。曲率が、1～2ｍであるためr/dが大きくなり、応力集中係数は１となり、曲率の変化による影響は小さい。

$$M = P \cdot h/2 = \sigma max \cdot Z \qquad (G.1)$$

M：曲げモーメント

σmax ： 最大応力

Z：断面係数

$$Z = \frac{\pi}{32} \times \frac{d_2{}^4 - d_1{}^4}{d_2} \qquad (G.2)$$

図G.1　４点曲げ解析

【参考文献】 (1) R. E. Peterson: Stress Concentration Design Factors, John Wiley & Sons, INC., New York, p.36.

附属書 H

（参考）

有限要素解析による力学シミュレーション

H.1 有限要素解析による力学シミュレーション

骨格情報から作製した骨モデルにインプラントを装着した状態での有限要素解析が有用となる。計算に必要な力学パラーメータは、文献値などを参考[(1)]に行う。以下に参考となるデータを示す。

H.2　材料特性

計算に必要な材料特性を参考として表 H-1 に示す。

表 H.1　材料特性の例

	Ti-6Al-4V 合金	Co-Cr-Mo 合金	UHMWPE	骨セメント PMMA	皮質骨	海綿骨
ヤング率	110 GPa	206 GPa	1 GPa	2.643 GPa	17.2 GPa	350 MPa
ポアソン比	0.34	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

H.3　解析条件

荷重条件は、生理的方向（例えば、大腿骨骨軸に対し 13° 内側方向へ傾斜など）に、使用体重を考慮して負荷（例えば、使用体重約 2 倍程度）。拘束条件は、大腿骨遠位部を完全拘束とする。

【参考文献】

(1) 岡崎 義光, 後藤　恵美子, 土居　憲司, 野山　義裕　臨床バイオメカニクス, Vol.30, 2009-p.229-232.

関連規格

機械的試験関連

(1) ISO 6475, Implants for surgery -- Metal bone screws with asymmetrical thread and spherical under-surface -- Mechanical requirements and test methods
(2) ISO 6892, Metallic materials-Tensile testing at ambient temperature
(3) ISO 9585, Implants for surgery -- Determination of bending strength and stiffness of bone plates
(4) ASTM E8 / E8M, Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials
(5) ASTM F382, Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates
(6) ASTM F384, Standard Specifications and Test Methods for Metallic Angled Orthopedic Fracture Fixation Devices
(7) ASTM F543, Standard Specification and Test Methods for Metallic Medical Bone Screws
(8) ASTM F2180, Standard Specification for Metallic Implantable Strands and Cables
(9) JIS Z 2241, 金属材料引張試験方法
(10) JIS G 0577 ステンレス鋼の孔食電位測定方法
(11) TS T 0013 数値シミュレーションによる金属製人工こ（股）関節大たい（腿）骨ステムの疲労強度評価方法
(12) JIS T 0305 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法

生物学的試験関連

(1) ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
(2) ISO 10993-2, Biological evaluation of medical devices -- Part 2: Animal welfare requirements
(3) ISO 10993-3, Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
(4) ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood
(5) ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
(6) ISO 10993-6, Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation
(7) ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
(8) ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices -- Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products

(9) ISO 10993-10, Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
(10) ISO 10993-11, Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Tests for systemic toxicity
(11) ISO 10993-12, Biological evaluation of medical devices -- Part 12: Sample preparation and reference materials
(12) ISO 10993-13, Biological evaluation of medical devices -- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
(13) ISO 10993-14, Biological evaluation of medical devices -- Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
(14) ISO 10993-15, Biological evaluation of medical devices -- Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
(15) ISO 10993-16, Biological evaluation of medical devices -- Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
(16) ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices -- Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
(17) ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices -- Part 18: Chemical characterization of materials
(18) JIS T 0993-1, 医療機器の生物学的評価—第 1 部：評価および試験
(19) JIS T 0301, 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
(20) TS T 0011, 骨組織の薄切標本の作製方法

金属材料関連

(1) ISO 5832-1, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 1: Wrought stainless steel
(2) ISO 5832-2, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 2: Unalloyed titanium
(3) ISO 5832-3, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy
(4) ISO 5832-11, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 11: Wrought titanium 6-aluminium 7-niobium alloy
(5) ISO 7153-1, Surgical instruments -- Metallic materials -- Part 1: Stainless steel
(6) ASTM A276, Standard Specification for Stainless Steel Bars and Shapes
(7) ASTM F67, Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications (UNS R50250, UNS R50400, UNS R50550, UNS R50700)
(8) ASTM F75, Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6 Molybdenum Alloy Castings and Casting Alloy for Surgical Implants (UNS R30075)
(9) ASTM F90, Standard Specification for Wrought Cobalt-20Chtomium-15Tungsten-10Nickel Alloy for Surgical implant Applications (UNS R30605)

(10) ASTM F136, Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56401)
(11) ASTM F138, Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S31673)
(12) ASTM F139, Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5Molybdenum Stainless Steel Sheet and Strip for Surgical Implants (UNS S31673)
(13) ASTM F620, Standard Specification for Alpha Plus Beta Titanium Alloy Forgings for Surgical Implants
(14) ASTM F621, Standard Specification for Stainless Steel Forgings for Surgical Implants
(15) ASTM F648, Standard Specification for Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants
(16) ASTM F799, Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Alloy Forgings for Surgical Implants (UNS R31537, R31538, R31539)
(17) ASTM F1091, Standard Specification for Wrought Cobalt-20Chromium-15tungsten-10Nickel Alloy Surgical Fixation Wire (UNS R30605)
(18) ASTM F1314, Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened 22Chromium-13Nickel-5Manganese-2.5Molybdenum Stainless Steel Alloy Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S20910)
(19) ASTM F1472, Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56400)
(20) JIS G 4303, ステンレス鋼棒
(21) JIS G 4305, 冷間圧延ステンレス鋼板および鋼帯
(22) JIS G 4308, ステンレス鋼線材
(23) JIS G 4309, ステンレス鋼線
(24) JIS G 4314, ばね用ステンレス鋼線
(25) JIS G 4315, 冷間圧造用ステンレス鋼線
(26) JIS H 4600, チタンおよびチタン合金—板および条
(27) JIS H 4650, チタンおよびチタン合金—棒
(28) JIS H 4670, チタンおよびチタン合金—線

関連通知

(1) 平成16年11月15日付け医療機器審査No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
(2) 平成12年3月28日付け医薬審第526号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて」
(3) 平成12年12月28日付け医療機器審査No.29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関するQ&Aについて」

(4) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」

(5) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」

(6) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」

(7) 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」

(8) 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No.36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」

(9) 平成 20 年 10 月 8 日　薬食機発第 1008001 号「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」

(10) 平成 20 年 8 月 4 日　薬食機発第 0804001 号「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」

(11) 平成 21 年 12 月 3 日　薬食機発 1203 第 1 号「体内固定用髄内釘審査ガイドライン」

関連する開発ガイドライン

(1) 体内埋め込み型材料分野（次世代（高機能）人工股関節）開発ガイドライン 2008

(2) 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン 2008

カスタムメイド人工関節の開発に関する考え方（案）

1. 序　文

人工関節を必要とする患者の急速な増加（整形インプラントの手術件数の約 20%以上が人工股関節置換術）に伴い、骨格および骨形状には個体差があり、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現、インプラントの長寿命化（耐用年数の増加）、再置換手術の減少、再手術のしやすさおよび成績向上等数々の患者に対するメリットが増加する。

2. 社会的必要性

高齢化社会の到来により、高齢者人口の推移に応じて人工関節の使用量は、急速に増加することが予測される（図 1 参照）。人工股関節では、健常な人と異なる骨形態症例が多く、実際の臨床の場ではインプラントに生体を合わせる工夫により対応している現状がある。また、骨腫瘍、感染、リウマチ等の疾病により汎用的な人工関節が適用できない場合、骨形態起因で汎用的な人工関節が適用できない場合、骨質不良が原因で汎用的な人工関節が適用できない場合、再置換に際し、汎用的な人工関節が適用できない場合などがある。特に、長寿命化の影響で再置換手術が増加傾向にあるため、異常形態を有する骨に適合させるためには、カスタムメイド人工股関節が必要となる。

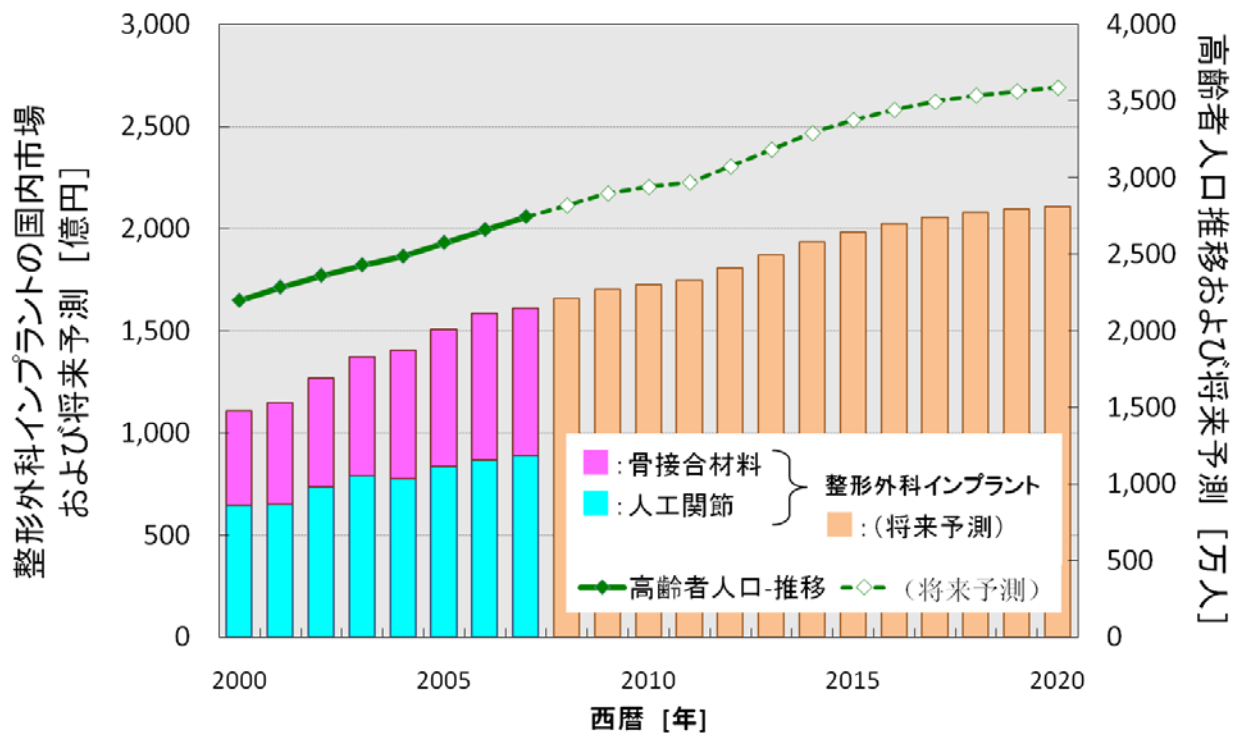
膝関節機能障害では、日常生活動作障害の大きな原因となり、引きこもりなどの認知症などを引き起こすことへの懸念から、手術症例の著しい増加が見られる。ほとんどの製品（90%）は、海外製品であり日本人の生活様式や膝関節形状と異なることが問題視されている。さらに、インプラント置換術後の摩耗、沈下、緩みなどで再置換を必要とされる症例が増加傾向にあり、既存品では、巨大な骨欠損例への対応が困難な症例の頻度が増加しており、カスタムメイド人工膝関節が望まれる。

日本の将来推計人口(2006 年 12 月推計)／国立保障・人口問題研究所 および
メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析(2008 年版)／矢野経済研究所

図１　インプラント市場の予測

3. カスタムメイド人工関節の臨床論文動向

カスタムメイド人工関節に関する文献調査結果を**図 2** に示す。**図 2** には、論文の公表年度と症例数の関係(a)、論文での適応年齢の範囲（b）、インプラントの形状の例（c）が示されている。近年、イタリアを中心に急速に症例数の増加が見られる。4000 例近い人工股関節ステムの症例数が報告されており、経過観察は短期ではあるが通常品と同等以上の成績を示している。また、適応症例をみると若年層への適応症例が多く見られ、低年齢で使用可能であることが示唆される。

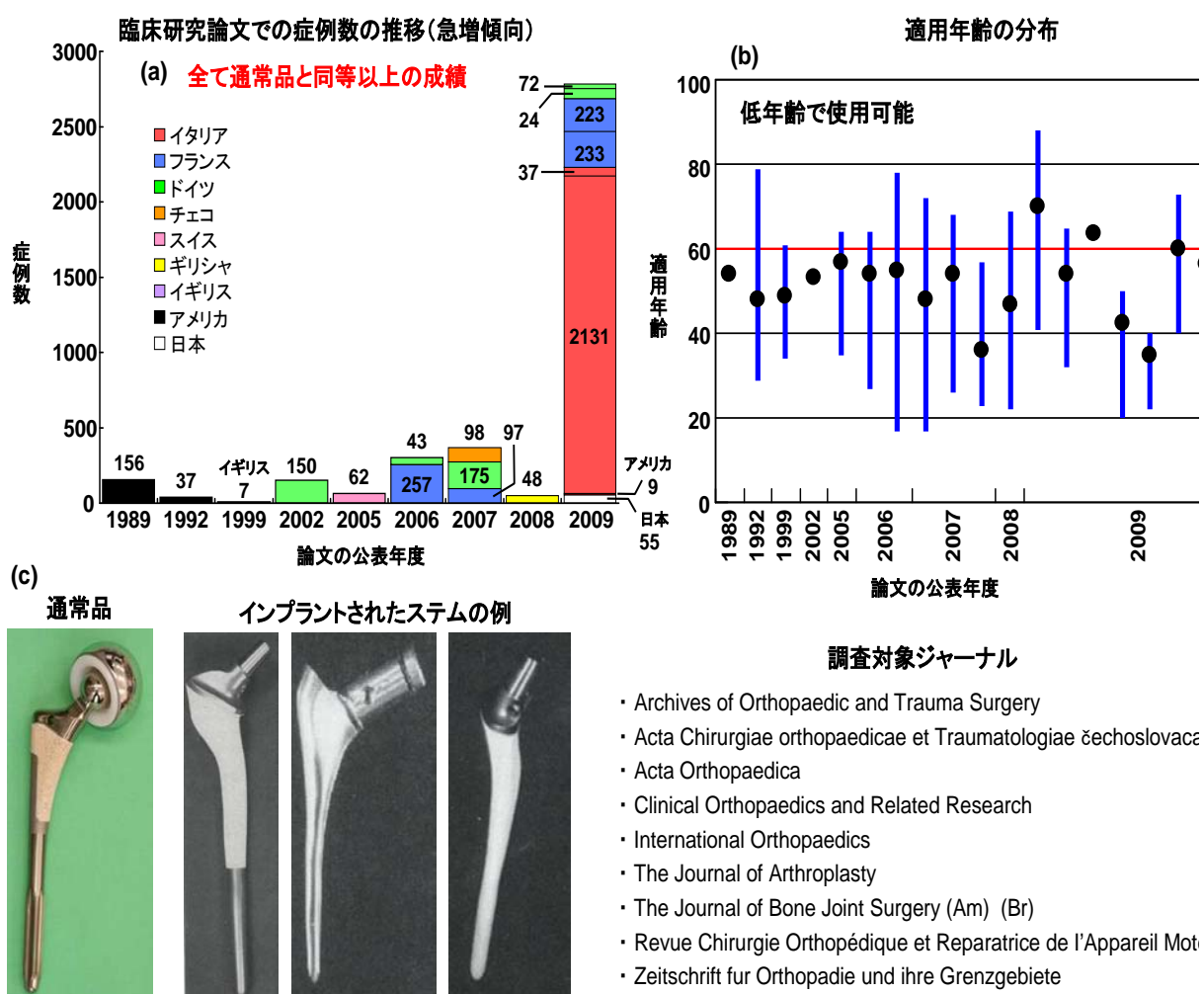
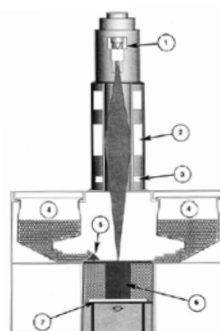
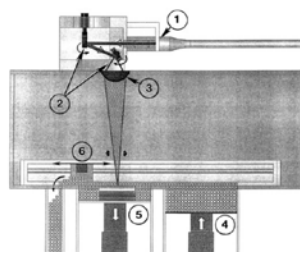



図 2　　カスタムメイド人工関節に関する文献調査結果

4. カスタムメイド人工関節の製造技術動向

カスタムメイド製品の製造プロセス動向を**図 3** に示す。電子ビーム溶解方法およびレーザ融解法の 2 種類による造型技術が世界的な潮流である(図３a)。形状の 3 次元データに基づき、積層造型した報告例を図 **3(b)** および **(c)** に示す。形状の最適化のみならず、症例に応じて最適な薬理作用などとのコンビネーションが可能となることが理解できる。この優れた製造技術を用いた製品開発が世界的に進むことが予測でき、特に、日本の優れたものづくり技術の活用が期待される。

(a)　電子ビーム溶解法（EBM）および選択的レーザ融解法（SLM）による積層造形

ARCAM EBM S400 system

3次元データを元に,3D-CADを使いながら,Ti-6Al-4Vパウダーから厚さ100μmの積層造形

ESOINT M270 SLM system

3次元データを元に, 3D-CADを使いながら,Ti-6Al-4Vパウダーから厚さ30μmの積層造形

(b)

（左）EBMによって造形された大腿骨コンポーネント
（右）仕上げ加工をした完成品

(c)

3次元データを元に,CADを使ってインプラントを設計

Ti-6Al-4Vパウダーから厚さ0.07-0.25mmの層を作り出すEBMを使って造形したインプラントの例

引用文献

1）Murr LE et al. Microstructure and mechanical behavior of Ti-6Al-4V produced by rapid-layer manufacturing, for biomedical applications. Journal of the Mechanical behavior of Biomedical Materials (2009) 2 20-32

2）Harryson OLA et al. Direct metal fabrication of titanium implants with tailored materials and mechanical properties using electron beam melting technology. Materials Science and Engineering C (2008) 28 366-373

図 3　　カスタムメイド製品の製造プロセス動向調査

5. 適応範囲

本開発に関する考え方は、カスタムメイド人工関節を開発する際に必要となる試験に関する考え方および推奨項目をまとめることを目的とする。

6. カスタムメイドの定義

基本機能を維持しつつ、患者個々の症状に応じて、個々の患者に合う性能および骨格構造となるように最適化された人工関節である。具体的には、図 4 に例示したように最小の変更により高い適合性を得ることを目的とする。製造中止もしくは国内で発売中止となった既存品で高度な機能の発揮が期待できる場合、または既に承認されている有用な技術を活用し、高度な機能の改善が異なる部位であっても期待できる場合には適応される。

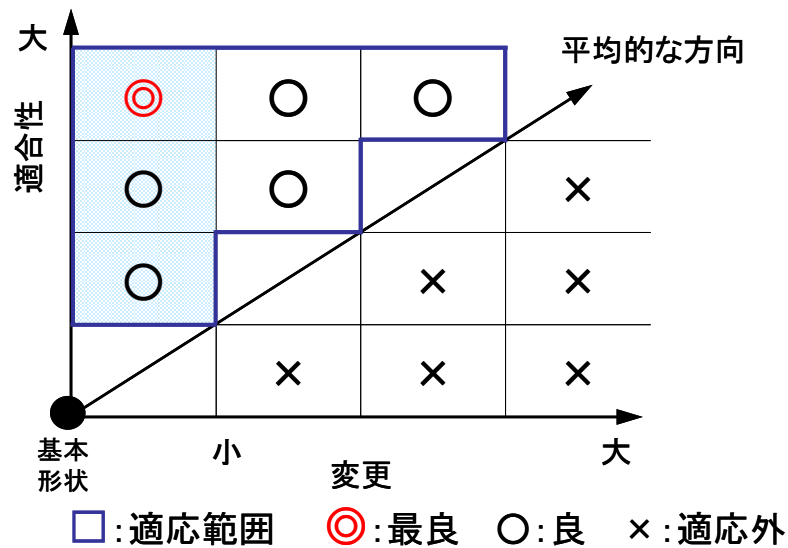



図 4　カスタムメイドの考え方

7. 引用規格

本開発の考え方において、引用する JIS を以下に示す。この引用規格は、その最新版を適応する。関連規格として示した類似規格を用いることもできる。

(1) JIS T 3012:2009 金属製骨接合用品の曲げ試験方法
(2) JIS T 0313:2009 金属製骨接合用品の圧縮曲げ試験方法
(3) JIS T 3011:2009 金属製骨ねじの試験方法
(3) JIS T 3009:2009 金属系生体材料の疲労試験方法
(4) JIS T 3010:2009 金属系生体材料の切欠き効果及び疲労き裂進展特性の試験方法
(5) JIS T 7401-1:2002 外科インプラント用チタン材料-第1部:チタン
(6) JIS T 7401-2:2002 外科インプラント用チタン材料-第2部:Ti-6Al-4V 合金展伸材
(7) JIS T 7401-3:2002 外科インプラント用チタン材料-第3部:Ti-6Al-2Nb-1Ta 合金展伸材
(8) JIS T 7401-4:2009 外科インプラント用チタン材料-第4部:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材
(9) JIS T 7401-5:2002 外科インプラント用チタン材料-第5部:Ti-6Al-7Nb 合金展伸材
(10) JIS T 7401-6:2002 外科インプラント用チタン材料-第6部:Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金展伸材
(11) JIS T 7403-1:2005 外科インプラント用鉄基合金-第1部:ステンレス鋼
(12) JIS T 7403-2:2005 外科インプラント用鉄基合金-第2部:高窒素ステンレス鋼
(13) JIS T 0301:2000 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
(14) JIS T 0302:2000 金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
(15) JIS T 0304:2002 金属系生体材料の溶出試験方法
(16) JIS T 0305:2002 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法
(17) JIS T 0306:2002 金属系生体材料の不動態皮膜のX線光電子分光法(XPS)による状態分析
(18) JIS G 0577:2005 ステンレス鋼の孔食電位測定方法
(19) JIS Z 2241:1998 金属材料引張試験方法
(20) JIS Z 2244:2009 ビッカース硬さ試験-試験方法
(21) JIS T 0993-1:2005 医療機器の生物学的評価ー第1部: 評価及び試験
(22) TS T 0011:2008 骨組織の薄切標本の作成方法
(23) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
(24) ISO 16429 Implants for surgery -- Measurements of open-circuit potential to assess corrosion behavior of metallic implantable materials and medical devices over extended time periods

8. 必要とする症例

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例において、カスタムメイド人工関節が必要となる。

Ⅰ. 先天異常
①骨・関節の先天異常
②骨・関節の発育異常
③先天性骨系統疾患
④代謝性骨疾患等

Ⅱ. 外傷
①骨折（変形治癒等）
②関節内骨折

Ⅲ. 疾病
関節疾患
①染症（重度骨欠損等）
②関節リウマチ（ムチランス型等）
③変形性関節症
④骨粗しょう症等
⑤その他

Ⅳ. 再手術
①先行する骨切り手術後の再手術
②人工関節再置換

以下に、カスタムメイド人工関節が必要な症例のイメージを示す。

①人工股関節への適応症例

右：変形性股関節症（臼蓋形成不全）

左：先天性股関節脱臼（高位脱臼）

②人工膝関節への適応症例

腿骨遠位骨折変形治癒後の変形性膝関節症

③人工膝関節への適応症例

A および B : 重度変形膝関節症

C および D : 感染例、インプラント抜去後、セメントビーズにて再置換

（セメントビーズ除去後に生じる重度な骨欠損のため必要）

9. 製品の分類

① 下肢に使用される人工骨頭および人工関節（股関節、膝関節、足関節および足趾関節等）
骨関節変形に最適な人工関節（大腿骨の変形、重度の骨欠損等へ対応する製品）

② 上肢に使用される人工骨頭および人工関節（肩、肘および手指等）
外傷・リウマチ等により骨形態が正常と異なる場合の人工肘関節等（上腕骨ステムおよび尺骨ステム等）

④ その他、特殊例
移植骨と骨形成能を有する素材とをコンビネーションさせた製品等

表 1 に、具体的な例を示す。また、製品のイメージを、図 5 に示す。

表 1　カスタムメイド人工関節の例

<table>
<tr><td rowspan="3">股関節
（人工骨頭）</td><td>寛骨臼コンポーネント</td><td colspan="3">大腿骨コンポーネント</td></tr>
<tr><td rowspan="2">カップ形状の最適化
（体積の増加等）</td><td rowspan="2">頚体角の適合</td><td>近位</td><td>遠位</td></tr>
<tr><td>外側、内側、前後の最適化</td><td>長さ、太さの最適化</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">人工膝関節</td><td>大腿骨コンポーネント</td><td colspan="2">脛骨コンポーネント</td></tr>
<tr><td>厚み、ステム太さおよび長さを骨形状に適合</td><td>脛骨トレイ形状の最適化（厚みの増加等）</td><td>ステムの太さ、長さを骨形状に適合</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">人工肘関節</td><td colspan="3">上腕骨コンポーネント</td><td>尺骨コンポーネント</td></tr>
<tr><td>ステムの太さ、長さを骨形状に適合</td><td>顆部の形状最適化（骨欠損に合わせた顆部厚みの増加等）</td><td>ステム－顆部角度の変更</td><td>ステムの太さ、長さを骨形状に適合</td></tr>
</table>

(a)人工股関節
（近位形状の最適化）

(b)人工膝関節
（脛骨トレイの厚みとステムの最適化）

(c)人工肘関節
（上腕骨滑車欠損に
対する最適化）

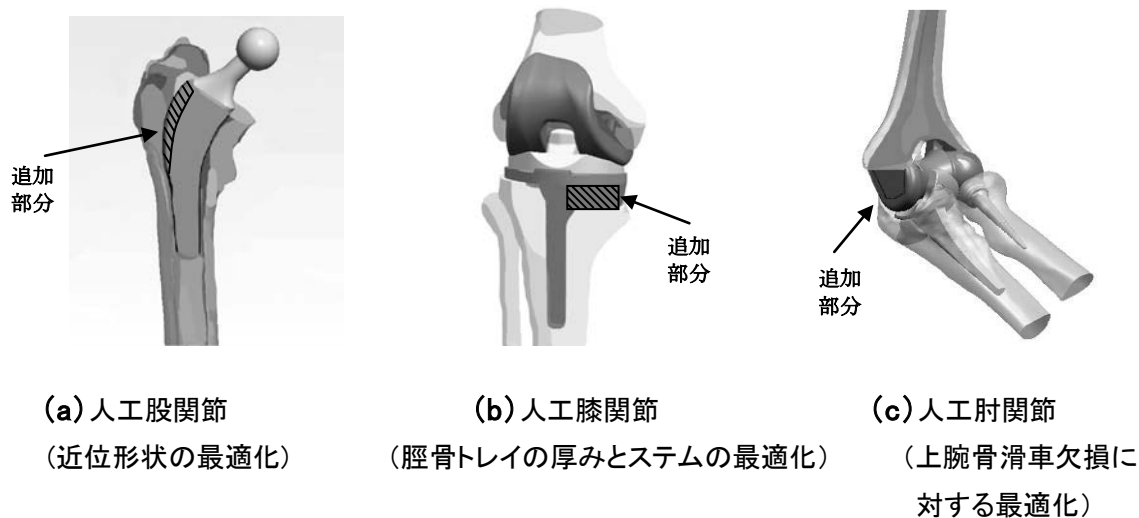



図５　製品のイメージ

10. 術前のインフォームドコンセントの必要性

骨格構造と性能が最適化されたカスタムメイド人工関節を使用する場合、患者に対して十分説明した上で理解を得ること、万一の不具合が発生した場合の取り決め等を事前に行っておくことが重要となる。

11. 製造可能な条件

カスタムメイド人工関節を製造可能にする技術として、高度な製造技術（短納期製造法等）、生体適合性の高い表面処理技術（骨伝導能の付与技術）等がある。

例えば、以下の技術が必要となる。

① 基本となるインプラントを販売・製造してきた実績を有する。
② 患者の体形・骨格構造に応じて、最適な製品を提供可能にするCTシステムを有する。
③ 力学特性の解析および設計・製造技術等を有する。
④ 製品の品質を検査できる技術を有する。

さらに、製品化に必要な技術を以下に示す。

① 基本となる製品を製造できる技術
② 医師との密接な連携により最適な製品を製造できる技術
③一定期間内に納入できる技術、特に、低コストで短納期の対応が必要なことから、従来の加工技術に加え、一品生産に適した技術の導入が必要となる。
④ 製品の安全性を評価できる技術

12. 製品化のプロセス

製造システムの例を、図 6 に示す。

① CT 等により骨格構造の画像情報を採取し、骨格構造のモデル化

②骨格との適合性および手術のしやすさを検証しつつ、最適なインプラントモデルの作製

③ 医師の確認、患者へのインフォームドコンセントの実施

④ 医師と製造業者の密接な連携による最適なインプラントの製造・手術

⑤ 臨床適応する。

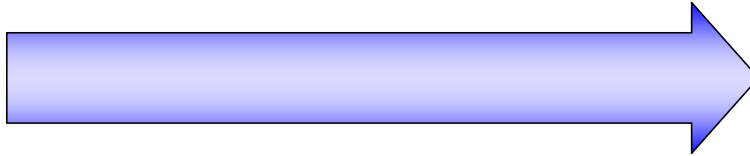



図 6　製造システムの例

13. 力学試験

骨格構造との適合性が向上するため、一般的には耐久性の低下は少ないと考えられる。製品デザインおよび製造プロセスなどに応じて、試験を実施し、基本品に比べ性能が低下しないことを示す必要がある。

・詳細は今後検討する。

14. 新規製造プロセスについて

短納期で高品質な製品を製造するために新製造プロセスなどを用いる場合には、新製品プロセスでの品質の保証、生物学的安全性評価および力学的安全性評価を十分に行う。

関連通知

(1) 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
(2) 平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて」
(3) 平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No.29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関する Q&A について」
(4) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
(5) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
(6) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
(7) 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
(8) 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No.36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
(9) 平成 20 年 10 月 8 日　薬食機発第 1008001 号「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」
(10) 平成 20 年 8 月 4 日　薬食機発第 0804001 号「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」

関連 JIS

(1) JIS T 0993-1:2005　医療機器の生物学的評価－第 1 部: 評価及び試験
(2) JIS T 7401-1:2002　外科インプラント用チタン材料-第 1 部:チタン
(3) JIS T 7401-2:2002　外科インプラント用チタン材料-第 2 部:Ti-6Al-4V 合金展伸材
(4) JIS T 7401-3:2002　外科インプラント用チタン材料-第 3 部:Ti-6Al-2Nb-1Ta　合金展伸材
(5) JIS T 7401-4:2002　外科インプラント用チタン材料-第 4 部:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材
(6) JIS T 7401-5:2002　外科インプラント用チタン材料-第 5 部:Ti-6Al-7Nb 合金展伸材
(7) JIS T 7401-6:2002　外科インプラント用チタン材料-第 6 部:Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金展伸材
(8) JIS T 7402-1:2005　外科インプラント用コバルト基合金-第 1 部:コバルト-クロム-モリブデン合金鋳造材
(9) JIS T 7402-2:2005　外科インプラント用コバルト基合金-第 2 部:コバルト-クロム-モリブデン合金展伸材
(10) JIS T 7402-3:2005 外科インプラント用コバルト基合金-第 3 部:コバルト-クロム-タングステン-ニッケル合金展伸材

(11) JIS T 7402-4:2005 外科インプラント用コバルト基合金-第4部:コバルト-クロム-ニッケル-モリブデン-鉄合金展伸材
(12) JIS T 7403-1:2005 外科インプラント用鉄基合金-第1部:ステンレス鋼
(13) JIS T 7403-2:2005 外科インプラント用鉄基合金-第2部:高窒素ステンレス鋼
(14) JIS T 0301:2000 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
(15) JIS T 0302:2000 金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
(16) JIS T 0303:2000 人工関節用材料のピンオンディスク法による摩耗試験方法
(17) JIS T 0304:2002 金属系生体材料の溶出試験方法
(18) JIS T 0305:2002 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法
(19) JIS T 0306:2002 金属系生体材料の不動態皮膜のX線光電子分光法(XPS)による状態分析
(20) JIS G 0577:2005 ステンレス鋼の孔食電位測定方法
(21) JIS Z 2241:1998 金属材料引張試験方法
(22) JIS Z 2244:2009 ビッカース硬さ試験-試験方法
(23) JIS K 7113:1995 プラスチックの引張試験法
(24) TS T 0011:2008 骨組織の薄切標本の作成方法
(25) TS T 0013:2009 数値シュミレーションによる金属製人工股関節大腿骨ステムの疲労強度評価法
(26) JIS T 3009:2009 金属系生体材料の疲労試験方法
(27) JIS T 3010:2009 金属系生体材料の切欠き効果 及び疲労き裂進展特性の試験方法
(28) JIS T 3011:2009 金属製骨ねじの試験方法
(29) JIS T 3012:2009 金属製骨接合用品の曲げ試験方法
(30) JIS T 0313:2009 金属製骨接合用品の圧縮曲げ試験方法

関連する開発ガイドライン

(1) 体内埋め込み型材料分野（次世代（高機能）人工股関節）開発ガイドライン 2008
(2) 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン 2008

Ｖ－３　　バイオニック医療機器分野（神経刺激装置）

１．当該技術分野の概要

神経への刺激は、即効的で、直接的な効果を及ぼすもので、電気の発見と共に研究が行われて来た。16 世紀後半に、電気刺激により動物の筋収縮等が起こることが報告された。19 世紀後半にフリッチとヒッチッヒにより、哺乳類の脳を電気刺激することで、様々な体部位での運動が生じることが報告された。1950 年にペンフィールドによって、人間の脳の局所電気刺激によって、感覚や運動が生じることが報告され、脳の機能地図が作成された。一方で、脳の神経細胞活動の記録方法が開発され、機能の基盤となる神経回路網が明らかになるとともに、覚醒サルからの神経細胞活動の記録によって、複雑な認知にかかわる神経メカニズムが明らかにされてきた。

上述の様に、神経生理学の知識の蓄積に加えて、近年の電子技術の発達により、神経科学に工学が融合した BMI （Brain Machine Interface）、あるいは BCI (Brain Computer Interface) と呼ばれるあらたな研究分野が発展してきた。BMI とは　機械と私たちの脳を直接つなぎ相互に作用させるシステム（櫻井芳雄「ブレインマシンインターフェース最前線」・工業調査会出版）と定義される。

米国における当該分野の発展には米国国立衛生研究所（National Institutes of Health, NIH）の中の米国国立神経疾患・脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS）が大きな役割を果たしている。同機関は、神経再生、脳深部刺激（Deep Brain Stimulation, DBS）、神経インターフェースや脳／コンピューターインタフェースについて研究開発から臨床まで展開することをサポートしてきた。そして現在 NIH は、Neuromodulation 分野を重要領域の一つとして、脳深部刺激（DBS）、神経再生、痛み、脊髄電気刺激（Spinal Cord Stimulation, SCS）、機能的電気刺激（Functional Electrical Stimulation, FES）、神経インターフェース、Neuro コンピューターそして徐放性薬剤（Controlled Drug Delivery, CDD）といったテーマに研究助成を行っている。

我が国においても、脳科学研究を戦略的に推進し成果を社会に還元することを目指して、文部科学省が平成２０年度より開始した「脳科学研究戦略推進プログラム」のなかで、脳内情報を解読・制御することにより、脳機能を理解するとともに脳機能や身体機能の回復・補完を可能とする「ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）の開発」がテーマとして取り上げられた（http://brainprogram.mext.go.jp/）。

一部の技術は、既に産業化し、臨床に応用され始めている。また、臨床に使われていなくても、その前段階までの開発が行われている多くの技術が、学会等で発表されており、今後、益々、これらの技術が世の中に広がっていくものと期待できる。

２．ガイドライン作成の意義

脳科学の進歩により脳機能の解明が進み、神経疾患の治療として薬剤だけでなく、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法（DBS）、難治性疼痛に対する大脳皮質電気刺激療法、 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法などの神経刺激療法が臨床応用されている。また、最近ではブレイン・マシン・インターフェイス（BMI）の研究も進み、脳神経信号を解読して思い通りに外部機器を制御する、あるいは脳に信

号をおくり様々な感覚を生起することが可能になりつつある。

脳神経機能に対する医療機器の開発は新たな時代に入り、実際に、我が国でもオンデマンド型DBS、在宅療法用の経頭蓋磁気刺激療法(TMS)、頭蓋内植込み電極を用いたBMI装置、完全植込み型人工網膜、神経刺激による循環器調節装置等の研究開発が行われている。

このような状況を踏まえ、神経系(中枢神経および末梢神経)を刺激するために使用される植込み型神経刺激装置の開発を適正かつ迅速に進める手助けとなるようなガイドラインを作成することには、我が国における斬新な科学技術の振興、新規産業発展の観点から大きな意義がある。

3. ガイドラインの検討過程

5回の開発ワーキンググループ委員会および5回のタスクフォースを開催した。

３－１　第１回神経刺激装置開発ＷＧ　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　　平成２１年１０月１９日（月）　９：００～１５：００
開催場所　　品川イーストワンタワー　ミーティングルームⅡ
（東京都港区港南２丁目１６番１号 ２１F）
出席者（50 音順、敬称略）
丸岡 英二（日本光電工業株式会社）、三澤 裕（テルモ株式会社）
水野 米治（株式会社ニデック）
事務局；竹村文（産業技術総合研究所）
議事
○ ペースメーカー承認基準および ISO14708-3 の規格から、既存規格に沿ってガイドラインに定めるべき項目を精査し、リストアップした。
○ ２００９年４月に出された FDA の人工網膜 IDE ガイダンスを参考にしながら、必要のある記述や、記述方法を考察し、適切な部分は、本開発ガイドラインにも反映する方針で作業を行うこととした。

３－２　第２回神経刺激装置開発ＷＧ　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　　平成２１年１０月２７日（火）　９：００～１６：００
開催場所　　品川インターシティ　会議室６
（東京都港区港南２丁目１５番４号　品川インターシティホール棟 地下１階）
出席者（50 音順、敬称略）
泰羅雅登（日本大学）、丸岡 英二（日本光電工業株式会社）
三澤 裕（テルモ株式会社）、水野 米治（株式会社ニデック）
事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○ 第１回ＴＦ委員会の検討結果から、開発ガイドライン（案）のための項目（目次）を考え、精査した。

○ 今後は、開発ガイドライン項目案を仕上げ、次回ＷＧで議論することとした。

３－３　第１回神経刺激装置開発ＷＧ委員会議事概要

開催日時　　平成２１年１１月４日（水）　１３：００～１５：００
開催場所　　オフィス東京　５階　Ｃ会議室
　　　　　　（東京都中央区京橋１丁目６番８号）
出席者（50 音順、敬称略）
　　　　太田淳（奈良先端科学技術大学院大学）、小澤素生（株式会社ニデック）、
　　　　鎌田恭輔（東京大学）、櫻井芳雄（京都大学）、泰羅雅登（日本大学）、
　　　　丸岡英二（日本光電工業株式会社）、三澤裕（テルモ株式会社）
　　　　廣瀬大也、、加藤弘、加藤二子（経済産業省）
　　　　末岡明伯（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、
　　　　中岡竜介（国立医薬品食品衛生研究所）（敬称略）
　　　　事務局；竹村文（独立行政法人産業技術総合研究所）

議事

○ ＷＧ委員の紹介と座長の選出を行った。

○ 第１回 TF 及び第２回ＴＦ委員会の報告を行った。「神経刺激装置開発ガイドライン項目（案）」について説明、議論を行った。ISO14708（アクティブインプラントに関する規格）をベースとして作成、参考資料は下記の２件とした。

・高機能人工心臓システム開発ガイドライン、・植込み型心臓ペースメーカー等承認基準

○ ガイドラインの項目および議論内容は以下の通り（「　」は、本委員会で提案したガイドライン（案）中の項目を指す）

Ａ.「１．意図する使用目的」と「３．適用範囲」の文章を検討した。
　１.概要（ＳＣＯＰＥ）
　２.適用範囲：本ガイドラインの対象となる機器を定義する。

Ｂ.「２．想定する使用環境および人的要因」では、設計者が最低限押さえておかなければならない特に重要な規格について記述する。

Ｃ.「５．定義」：埋め込み、植え込み、どちらも埋植という記述で統一する。

Ｄ.「７．植込み型装置に関する要求事項」
　感度（生体信号を受けて、それを基にして電気刺激を出す場合に必要。

Ｅ.「８．植込み型装置に関する一般的注意事項」： 8.4 の「医薬品を含む能動埋込医療機器に関する事項」は電極の先にステロイドなどを塗る場合に必要な事項なので残す。

Ｆ.「１２．デバイス寿命に関する患者保護」：製品の寿命について考慮している、ISO14708-3 の第

19 項「能動埋込医療機器による意図しない作用に対する保護」について、端的に表現する記述を考える。

G.「１４．体外式除細動に対する保護」「１５．電磁環境両立性（EMC)」「１６．機械的安全性」「１７．その他の耐久性」

電磁環境性と機械安全性は重要なので、残す。体外除細動器に関しては、１７．その他の耐久性に入れる。

H.「１８．ハザードアナリシス」: ソフトウェアに関する記述だけにする。

I.「１９．動物実験」: 安全性試験と有効性試験を区別する。有効性試験については、装置別に動物において客観的にその有効性を判断できるかどうか検討する。

３－４　第２回神経刺激装置開発ＷＧ委員会議事概要

開催日時　　平成２１年１２月１６日（水）　１３：００～１５：００

開催場所　　オフィス東京　５階　Ｃ会議室

（東京都中央区京橋 1 丁目 6 番 8 号）

出席者（50 音順、敬称略）

太田淳（奈良先端科学技術大学院大学)、

小澤素生（株式会社ニデック)、鎌田恭輔（東京大学)、櫻井芳雄（京都大学)、

佐藤宏道（大阪大学)、泰羅雅登（日本大学)、満渕　邦彦（東京大学)、

丸岡英二（日本光電工業株式会社)、三澤裕（テルモ株式会社）

末岡明伯（独立行政法人医薬品医療機器総合機構)、

中岡竜介（国立医薬品食品衛生研究所)（敬称略）

事務局；竹村文、本間一弘（産業技術総合研究所）

議事

○ 神経刺激装置開発ガイドラインの状況を説明した。泰羅座長が１１月５日にニューロモジュレーション審査ＷＧに参加した。

・審査ＷＧの動向：ISO 等の既存の規格においては、「～を参照」とし、安全性とか有効性をどう判断するかに関して、一般的な共通項の総論＆各委員専門の各論を作成。　数値設定は難しいので、評価指標としては、科学的根拠の示し方を具体的に明記したいと考える。

・ＴＭＳ等の埋植部分のない装置やＢＭＩ等の埋植部分の「刺激」ではない「記録」については、開発ＷＧでは対象にしないが、すべての装置に共通する事項を網羅できるように作成を目指す。

○ 神経刺激装置開発ガイドライン（案）の内容について議論された。

・【装置の構成ならびに形態】で述べている、埋植部分と非埋植部分の区別をする。埋植部分に当たる部品について議論された。

・【埋植部分に関する一般的注意事項】では、感覚系の刺激においてダイナミックレンジの調節が非常に大切であることを議論。人工網膜では、明るさのキャリブレーション、ホワイトバランスについては、カメラの感度調整機能に負うところが大きい。

３－５　第３回神経刺激装置開発ＷＧ委員会議事概要

開催日時　　平成２２年１月２０日（水）　１３：００～１５：００
開催場所　　オフィス東京　５階　Ｃ会議室（東京都中央区京橋）
出席者（50 音順、敬称略）
　　　　小澤素生（株式会社ニデック）、鎌田恭輔（旭川医科大学）、佐藤宏道（大阪大学）、
　　　　泰羅雅登（日本大学）、満渕　邦彦（東京大学）、丸岡英二（日本光電工業株式会社）、
　　　　三澤裕（テルモ株式会社）、
　　　　吉野正人（経済産業省）
　　　　中岡竜介（国立医薬品食品衛生研究所）
　　　　事務局；竹村文、本間一弘（産業技術総合研究所）
議事
○ １月８日（金）に開催された次世代医療機器ニューロモジュレーション審査ＷＧ第４回委員会の報告があった。また、開発ガイドライン（案）について説明を行った。
○ 神経刺激装置開発ガイドライン（案）の主たる内容は以下の通り：
・【6.特定の埋植部に関する要求事項の 6.1.2.感度設定】の項目を削除する。「環境に応じて必要な場合には感度設定可能な設計とする（のが望ましい）」程度の記述が必要と考えられる。数値設定は個別に設定する必要はないが、開発ガイドラインで推薦する試験法があれば明記することとする。
・【アラーム】動作状態のモニターについて言及する項目の必要性を議論したところ、リスクアナリシスで当然やるべきことで、そのとき必要であると判断すればモニター機能は付けるべきである、との考えに至った。
・【電流値や電流密度】について、ガイドラインの中で記述すべき内容を議論したところ、動物実験で障害がでない程度のパラメータを「安全性」として試験しておく必要がある、との考えに至った。
・【成長に起因する問題点への対応】として、「子供の成長を考慮して、リードの長さ調整が可能である設計が望ましい」という記述が必要ではないか、との意見があった。
・上記 4 点【感度設定】【アラーム】【電流値や電流密度】【成長に起因する問題点への対応】などの、既存規格外の項目について、具体的に検討する。
・埋植部分と非埋植部分に関する事項について、埋植部、非埋植部という側面から、整理しなおした方が良いかどうか検討する。

３－６　第３回神経刺激装置開発ＷＧ　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　　平成２２年１月２５日（月）　９：３０～１２：００
開催場所　　品川イーストワンタワー　ミーティングルームⅡ
　　　　（東京都港区港南２丁目１６番１号 ２１F）

出席者（50 音順、敬称略）

丸岡 英二（日本光電工業株式会社）、三澤 裕（テルモ株式会社）

藪崎 晃（株式会社ニデック）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○ 埋植部分と非埋植部分に関する事項が混在しているため、整理することとなった。

○ 試験法などについて検討した。

○ 既存の規格が対応していない神経刺激装置特有の項目として、【感度設定】【アラーム】【電流値や電流密度】【成長に起因する問題点への対応】などが考えられる。これらの項目について、具体的に検討した。

３－７　第４回神経刺激装置開発ＷＧ委員会議事概要

開催日時　平成２２年２月３日（水）　１３：００～１５：００

開催場所　オフィス東京　地下１階　Ｓ会議室

（東京都中央区京橋 1 丁目 6 番 8 号）

出席者（50 音順、敬称略）

太田淳（奈良先端科学技術大学院大学）、

小澤素生（株式会社ニデック）、鎌田恭輔（旭川医科大学）、櫻井芳雄（京都大学）、

泰羅雅登（日本大学）、満渕邦彦（東京大学）、丸岡英二（日本光電工業株式会社）

廣瀬大也、吉野正人（経済産業省）

末岡明伯（医薬品医療機器総合機構）（敬称略）

事務局；竹村文、本間一弘（産業技術総合研究所）

議事

○ １月２５日（月）開催のＴＦ委員会から報告があった。

○ 埋植型神経刺激装置開発ガイドライン（案）の各項目について、用語の定義、装置に対する一般的要件、埋植部に関する要求事項、埋植部分に関する注意事項、熱的安全性に関する事項等について議論があった。また、動物実験および臨床評価について、両方の内容のバランスを合わせて記述する。審査ＷＧと対応させる方針である。さらに規格を表記する場合、使用語句を統一させる。規格がない部分については、さらに議論を進めることとなった。

３－８　第４回神経刺激装置開発ＷＧ　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　　平成２２年２月１５日（月）　１３：３０～１８：００

開催場所　　臨海副都心センター　本館　４１４　第２会議室

出席者（50 音順、敬称略）

丸岡 英二（日本光電工業株式会社）、三澤 裕（テルモ株式会社）

藪崎 晃（株式会社ニデック）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○ 第 4 回開発ＷＧ委員会において議論した結果について、質疑応答を行った。

○ 用語について、解説文を作成し追加した。

○ 既存の規格が対応していない神経刺激装置特有の項目における内容について精査を行った。

３－９　第５回神経刺激装置開発ＷＧ委員会議事概要

開催日時　　平成２２年２月２４日（水）　１３：００～１５：００

開催場所　　オフィス東京　２階　Ｌ会議室

（東京都中央区京橋1丁目6番8号）

出席者　（50 音順、敬称略）

太田淳（奈良先端科学技術大学院大学）、泰羅雅登（日本大学）、

丸岡英二（日本光電工業株式会社）、三澤裕（テルモ株式会社）

水野米治ＴＦ委員（株式会社ニデック）

吉野正人、加藤二子（経済産業省）

中岡竜介（国立医薬品食品衛生研究所）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○ ２月１５日開催のＴＦ委員会の討議内容を報告した。

Ａ）「埋植部に関する要求事項」を「装置の構成要素に関する要求事項」に変更した。それに伴い関連項目を変更した。

Ｂ）「装置に関する一般的要件」、「大気圧変化の影響の試験」、「刺激パルスの試験方法」、「電極インピーダンス」等について詳細に検討した。

○ 「植え込み型神経刺激装置」の 4.1.定義、4.2.装置の構成について議論し精査した。

○ 非臨床試験、In vivo 評価について精査した。

３－１０　第５回神経刺激装置開発ＷＧ　ＴＦ委員会議事概要

開催日時　　平成２２年３月９日（火）　１０：００～１５：００

開催場所　　日本大学　大学院総合科学研究科　６階　面談室

（東京都千代田区九段北4丁目2番16号）

出席者（50 音順、敬称略）

泰羅雅登（日本大学)、丸岡 英二（日本光電工業株式会社）

三澤 裕（テルモ株式会社)、水野 米治（株式会社ニデック）

事務局；竹村文（産業技術総合研究所）

議事

○ 試験方法やその内容について精査するとともに、開発ガイドライン（案）全体を精査した。

４．ガイドライン検討結果

植込み型神経刺激装置開発ガイドライン（案）

1. はじめに

脳科学の進歩により脳機能の解明が進み、神経疾患の治療として薬剤だけでなく、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法（ＤＢＳ、Deep Brain Stimulation）、難治性疼痛に対する大脳皮質電気刺激療法、難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法などの神経刺激療法が臨床応用されている。また、最近ではブレイン・マシン・インターフェイス（ＢＭＩ、Brain Machine Interface）の研究もすすみ、脳神経信号を解読して思い通りに外部機器を制御する、あるいは脳に信号をおくり様々な感覚を生起することが可能になりつつある。

脳神経機能に対する医療機器の開発は新たな時代に入り、実際に、我が国でもオンデマンド型ＤＢＳ、在宅療法用の経頭蓋磁気刺激療法（ＴＭＳ、Transcranial Magnetic Stimulation）、頭蓋内植込み電極を用いたＢＭＩ装置、完全植込み型人工網膜、神経刺激による循環器調節装置等の研究開発が行われている。

このような状況を踏まえ、4.1.項で定義する神経系（中枢神経および末梢神経）を刺激するために使用される植込み型神経刺激装置の開発を適正かつ迅速に進める手助けとなるよう、本ガイドラインを作成した。

2. 用語の定義

・外部情報収集ユニット

神経刺激装置への入力情報を収集するためのユニット。一般にカメラやマイク等のセンシングデバイスで構成される。

・外部情報処理ユニット

外部情報収集ユニットで、収集した信号を処理して、ジェネレータへ信号を送るもの。一般に電子回路とＣＰＵで構成される。

・ジェネレータ

神経刺激パルスを発生させる装置。一般に電子回路、電源そしてアンテナなどで構成される。刺激ユニット、通信ユニット、電源ユニットなどの組み合わせから構成される。

・刺激ユニット

神経を刺激するための電圧または電流パルスを発生させるユニット。

・通信ユニット

外部情報処理ユニットからの信号を受信するユニット。ジェネレータの動作や電源の状況を送

信する機能を保有することもある。さらに、電力を受信する機能を保有することもある。

・電源ユニット

電池から構成される。電池には、一次電池と充電可能な二次電池がある。

・電極リード

刺激ユニットで発生された刺激パルスを神経刺激部位に伝達させるリード線。一般に神経刺激電極とリード線で構成され、体内に植込まれる。

・延長リード（植込みリード、非植込みリード）

刺激ユニットで発生された刺激パルスを神経刺激部位に伝達させるリード線において、刺激ユニットと電極リードとを延長して接続するために用いられるリード線。全てまたは一部が植込まれる場合や全てが植込まれない場合がある。

・基本性能

医療機器としての安全性を確保するために必要とされる性能。基本性能の概念については、IEC60601-1 を参照のこと。

・一般性能

医療機器を温度、気圧、電磁場といった外部環境下で動作させたときに得られる性能。一般性能基準は、リスクをもたらさない範囲で設定される。

・ＭＥ機器

電気電子、機械、ソフトウェア要素から構成される医用電気(Medical Electronics)機器 。

3. ガイドラインの適用範囲

このガイドラインは、4.1.項で定義する神経系（中枢神経および末梢神経）を刺激するために使用される植込み型神経刺激装置に適用する。

4. 植込み型神経刺激装置

4.1. 定義

植込み型神経刺激装置（以下、装置）とは、生体内に植込みされた人工的補助装置から神経活動に代わる電気信号を神経系に与えることで、疾患の治療、予防的な措置、機能回復の促進、機能代償を図ることを目的とする装置であり、例えば、脳刺激装置、脊髄刺激装置、人工網膜、人工内耳、迷走神経刺激装置、神経筋接合部や筋肉を直接刺激する装置等を指す。

4.2. 装置の構成

装置は、外部情報収集ユニット、外部情報処理ユニット、ジェネレータ、電極リード、電源ユニット等から構成される。

4.3. 装置装着の形態

全て体内に植込みされる場合と、一部が体内に植込みされる（非植込み部と植込み部に分けられる）場合を想定する。また、非植込み部と植込み部との結合連絡形態は、有線と無線を想定する。

5. 装置に対する一般的要件

(1) 日常生活において予測される範囲内での自発的および受動的な生体の動きにより、装置に不具合が生じないこと。
(2) 日常生活ならびに社会生活で遭遇する予測される範囲内での温度・湿度・気圧等の環境変化によって装置に不具合を生じないこと。
(3) 装置が患者の体型に適合していて、組織、臓器、器官に植込みによる障害を与えないこと。
(4) 生体に加えられる医学的処置による装置への影響について考慮すること。
(5) 幼少期より装着におよぶ場合を考え、成長にともなう身体のサイズの変化に対応できるように考慮するのが望ましい。
(6) 装置が正常に作動しない、あるいは、正常に作動しなくなる可能性がある場合に備え、作動状態をモニター、あるいは警告する機能を備えることが望ましい。

6. 非植込み部に関する要求事項

ISO14708-1　第5項　「非埋込部品の一般要求事項」を参照すること。

装置の非植込み部であって、電源に接続されるかまたは電源を有するものは、医療電気機器の基本安全と基本性能を備えること。具体的にはIEC60601-1、および、IEC60601-1-2の要求事項に従うものとする。但し、これらの規格中の要求事項が、ISO14708-3の中の要求事項によって、取って代わられる場合を除く。

7. 植込み部に関する注意事項

ISO14708-1　第14項　「能動埋込医療機器によって引き起こされる故意でない生物学的結果からの保護」を参照すること。

7.1. 滅菌に関する事項

装置本体および電極リードなどの植込み部、または他の部品であっても体液に接触する可能性があるものについては、再使用不可能な包装に納めた上で、ISO11134 または ISO11135 または同等以上の規格・基準に従って滅菌すること。

7.2. 付着微粒子に関する事項

装置本体および電極リードを、製造販売業者の意図したように使用した場合に、体液との接触を意図された部品は、許容できないほどの微粒子状物体（製造に起因するゴミや製造環境に浮遊している微粒子等）を放出してはいけない。

注）試験方法については、ISO14708-1 14.2 および本ガイドライン付録を参照すること。

7.3. 生体適合性に関する事項

植込み部の血液・体液・組織・粘膜に接触する部材は、生体適合性を持つものとする。

使用される材料の生体適合性は、ISO14708-1 14.3 に挙げられた項目によって実証されること。生体適合性は、ISO10993 に従って評価する。

7.4. 医薬品を含む装置に関する事項

装置または電極リードに医薬品が組み込まれており、その物質またはその物質の誘導体のいずれかが、患者に投与されるように意図される場合、その物質は、安全であり、装置または電極リードが保有しなければならない機能にとって有益であること。

8. 装置の構成要素に関する要求事項

ISO14708-3　第 6 項　「特殊な能動埋込み医療機器の要求事項」を参照すること。

8.1. 刺激ユニット

8.1.1. 刺激パルス特性の測定

刺激パルスの特性（振幅、パルス幅、パルス繰返周波数およびパルス波形）を測定すること。取扱説明書等に製造販売業者が明示する関連仕様および特性は、これらの結果に一致すること。

装置に複数のチャネルまたは出力モード（二極または単極など）がある場合は、各チャネルまたは各出力モードの特性を確認する。その際は、個別にまたは同時に動作するチャネルまたは出力モード等、すべての動作状態を考慮すること。

注）刺激パルスの測定方法については　ISO14708-3 6.101 および本ガイドライン付録を参照すること。

8.1.2. 刺激パルスの特性および出力の設定

刺激パルスの特性、および、刺激に用いる出力（電圧、電流、電流密度等）については、装置の性能にかかわる部分であり、装置の用途等にもより、一概に定めることはできない。動物

による安全性試験、有効性試験等の結果、あるいは、過去の同様な研究の文献資料等を利用し、さらに臨床研究結果を勘案し、効力と安全性の観点から慎重に決定すること。

8.1.3. 感度設定

神経系の刺激によって生じる知覚の閾値、ならびにその強さは個人によって大きく異なるので、装置の知覚に対する感度調節には十分配慮すること。

また、神経電位等のセンシングによりフィードバックを行う機能を有する装置では、適切な感度設定が行われるように設計すること。

補足：装置にあっては、心電や神経電位といった生体信号を検出し、それを信号処理するか、トリガー信号として、神経刺激パルスを発生させる場合がある。適切な刺激パスル発生のためには、生体信号の適切な検出感度設定が必要になる。

8.2. 電極リード

8.2.1. 電極リードまたは延長リードの直流抵抗の測定

電極リードまたは延長リードの直流抵抗を測定すること。電極リードまたは延長リードに複数の導体がある場合は、各導体の直流抵抗を確認すること。

取扱説明書等に製造販売業者が明示している関連仕様および特性は、これら結果に一致すること。

注）試験方法は、ISO14708-3 6.102 および本ガイドライン付録を参照すること。

9. 患者保護にかかわる要項

9.1. 形状、外装、ケーシングに関する事項

ISO14708-3　第 15 項　「能動埋込み医療機器の外部の物理的特徴を原因とする患者又は使用者への危害からの保護」を参照すること。

9.1.1. 非植込み部の外部表面

受容できないリスクを生じるおそれのある粗い表面、鋭い角または縁は、除去するかまたは覆う。特にフランジまたはフレームの縁およびバリの除去に注意する。

9.1.2. 植込み部の外部表面

ISO14708-1 15.2 に従うものとする。

9.2. 電気的安全性に関する事項

ISO14708-3　第 16 項　「電気を原因とする患者への危害からの保護」を参照すること。

9.2.1. 漏れ電流

ISO14708-3 16.2 に従うものとする。

9.2.2. 電極リードの絶縁耐久性

製品の計画寿命の間、電極リード線または電気導体を組み込んだ延長部品については、通常使用状態のときに負荷される電気的応力に対して、その絶縁部が耐えるように設計されなければならない。

9.2.3. 誤動作刺激防止

装置の設計には、意図的でない変化からの電気的出力パルス特性の保護を含まなければならない。

補足：意図的でない変化の例には、刺激パルスの特性、および電圧、電流、電流密度等の突然の変化がある。

9.3. 熱的安全性に関する事項

ISO14708-3　第 17 項　「熱を原因とする患者への危害からの保護」に従うものとする。

9.4. 装置の意図しない動作からの保護

ISO14708-3　第 19 項　「機器によって引き起こされる意図しない結果からの保護」を参照すること。

9.4.1. 植込み部の長期安定性

ISO14708-1 19.1 に従うものとする。

9.4.2. 電池寿命

ISO14708-3 19.2 を参照すること。装置の寿命が、電池などの植込み電気的エネルギー源に依存する場合、エネルギーの低下を患者および／または医療従事者に通知しなければならない。製造販売業者は、この通知後の残りの寿命の予想期間を知らせる手段を設けなければならない。

補足：この項はまた、充電式エネルギー源にも適用される。

9.4.3. リスクアナリシス

ISO14708-3 19.3 を参照すること。装置は、単一構成部品、部品または(装置がプログラマブル電子システムを内蔵している場合)ソフトウェアプログラムの不備によって、許容できないハザードが引き起こされることのない設計でなければならない。

ー アセスメント：ISO14708-3 19.3 に示されているアセスメントに従う。

9.5. アラーム

リスクアナリシスの結果に応じて、装置の異常動作、あるいはその可能性に備え、作動状態や電極インピーダンス等をモニター、あるいは警告する機能について考慮すること。

9.6. 非臨床試験　In vivo 評価

本内容に関しては、平成２１年度ニューロモジュレーション分野審査ＷＧで検討がなされている。当該報告書において該当する「神経機能修飾装置に関する共通評価指標」および「神経機能修飾装置に関する各装置評価指標」に規定する内容に準じる。注)

注）http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/neuro/index.html

In vivo 評価（動物試験）においては安全性試験と有効性試験があり、装置によってその必要性を判断すること。また、動物を用いない実験系での試験、あるいは過去に行われた研究結果、論文等の文献資料の活用が望ましい。

注）我が国の動物試験は、実験動物の福祉向上については『動物の愛護および管理に関する法律』『実験動物の飼養および保管並びに苦痛の軽減に関する基準』によって、動物試験の適正化については『研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針』（文部科学省）、『厚生労働省における動物実験等の実施に関する基本指針』（厚生労働省）、『農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針』（農林水産省）によって定められており、個々の実験計画は、これらの指針に基づいて定められた機関内規程に従い、各機関の動物試験委員会等によって審査され承認を受けなければならない。

また、実験実施にあたっては動物試験の国際規範であるReplacement（代替）、Reduction（削減）、Refinement（洗練）の「３Ｒの原則」に基づき実施すること。試験に際して動物に障害が生じると予測される場合には、科学的根拠にもとづき、実験のエンドポイントを明確にすること。

9.7. 臨床試験

本内容に関しては、平成２１年度ニューロモジュレーション分野審査ＷＧで検討がなされている。当該報告書において該当する「神経機能修飾装置に関する共通評価指標」および「神経機能修飾装置に関する各装置評価指標」に規定する内容に準じる。注)

注）http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/neuro/index.html を参照すること。

10. 装置保護に関わる要項

10.1. 電磁環境両立性

ISO14708-3　第 27 項　「電磁非電離放射線からの能動埋込み医療機器の保護」を参照すること。

ISO14708-3 27.101 に従うものとする。

注）一般試験条件および試験方法は、ISO14708-3 27.102～27.106 を参照すること。

10.2. 機械的安全性

ISO14708-3　第 23 項　「機械的力からの能動埋込み医療機器の保護」を参照すること。

10.2.1. 携帯形機器の落下に対する強度

装置の非植込み部は、以下の各項に適合しなければならない。

手持形の患者保持部品の落下数は、通常使用中に見られる異なる３つの始動姿勢のそれぞれから試験を行い、適合しなければならない。（IEC60601-1:2005 の 15.3.4.1 を参照すること。）

10.2.1.1. 一般要求事項

ＭＥ機器またはその部分は、十分な機械的強度をもち、かつ、落下、および手荒な取扱いに起因する機械的ストレスを受けても、受容できないリスクを生じない。

注）試験方法は、ISO14708-3 23.1 および本ガイドライン付録を参照すること。

10.2.1.2. 落下に対する強度

1）手持形ＭＥ機器

手持形ＭＥ機器およびＭＥ機器の手で持つ部分は、落下によって、受容できないリスクを生じない。

2）携帯形ＭＥ機器

携帯形ＭＥ機器およびＭＥ機器の携帯できる部分は、付録に示した高さから硬い表面上へ自由

落下させることによって生じたストレスに耐えるものとする。

注）本ガイドライン付録を参照すること。

10.2.2. 通常使用における機械的な力に対する耐性

装置の植込み部は、通常使用状態の間に発生することのある機械的力に耐える構造でなければならない。

注）ISO14708-3 23.2 に示されている条件にて振動試験を行って確認する。

試験の後、リスクマネジメントファイルの調査およびＭＥ機器またはＭＥ機器の携帯できる部分

に対する調査で定義した受容できないリスクを生じるような損傷があれば不適合とする。

10.2.3. 植込みリードの引っ張り強度

ISO14708-1 23.3に従う。

10.2.4. 植込みリードの導線接続部

ISO14708-1 23.4に従う。

10.2.5. 植込みリードの繰り返し曲げ強度

ISO14708-1 23.5に従う。

10.2.6. 植込みコネクタ接続

植込みコネクタは、植込み機器またはそれらの附属品と連結するものを特定し、誤って使用されないようにしなければならない。製造販売業者は、植込み後の性能が維持されることを保証するために試験を行って評価する。

注）試験方法はISO14708-1 23.6を参照すること。

10.3. その他

下記に掲げる事項について検討すること。

10.3.1.静電放電の影響

装置の非植込み部は、IEC60601-1-2の静電気放電の項に適合しなければならない。
適合性は、IEC60601-1-2に規定に基づいて確認しなければならない。

10.3.2. 大気圧変化の影響

ISO14708-1　第25項　「大気圧変化によって引き起こされる損傷からの能動埋込み医療機器の保護」に従う。

適合性は、次のいずれかによって実証されること。

a）公表されたデータを使用して類推する。

b）既に市販されている類似機器で経験がある。それと共にそれらの機器で使用される装置のトレーサビリティーの証拠がある。

c）下記の評価手順に適合している。

適合性は、設計分析を検査することによって、またISO14708-1 第25項で定義される試験の製造販売業者データを査定することによって確認されるものとする。

10.3.3. 温度変化の影響

IS014708-3　第26項　「温度変化によって引き起こされる損傷からの能動埋込み医療機器の保護」に従う。

装置の植込み部の設計および構造の試験方法はIS014708-1 26.2に従う。

10.3.4. 医療機器（体外式除細動器、電気メス、超音波メス等）の影響

IS014708-3　第20項　「外部除細動器を原因とする損傷からの機器の保護」に従う。

10.3.4.1. 体外除細動器を原因とする損傷からの機器の保護

a）装置の非植込み部であって、心電計の電極に接続される部品の電気的な機能の設計は、IS014708-1 20.1に従う。

b）装置の部品であって、胴体への植込みを意図される部品の設計は、IS014708-1 20.2 に従う。

10.3.4.2. 患者に直接適用された高電力電界によって引き起こされる変化からの機器の保護

IS014708-1 第 21 項を参照すること。植込まれて人体に接触している装置の導電部品は、植込まれた部品が印加電流の経路に直接位置しておらず、治療部位に存在しない場合、患者に直接印加された高電力処置（例えば、ジアルテルミーの使用）によって生じる影響が装置を損傷させないように構成すること。

その評価は、製造販売業者により提供される設計分析の検査により、また必要に応じて製造販売業者の算出結果および試験データを参照し確認する。

10.3.4.3. 様々の治療を原因とする変化からの装置の保護

IS014708-3　第22項　「種々の治療を原因とする変化からの能動埋込み医療機器の保護」に従う。

ー試験方法はIS014708-1 22に従う。

Appendix

次に示す引用規格は、本文書の適用に不可欠のものである。発行年度のある引用規格は、引用の版だけを適用する。発行年度のない引用規格はその最新版を（すべての修正表を含めて）適用する。

IEC60601-1： 医用電気機器ー第１部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項

IEC60601-1-2：医用電気機器ー第 1-2 部：安全に関する一般要求事項ー副通則：電磁両立性ー要求事項及び試験

IEC60601-1-8：医用電気機器、及び医用電気システムにおける警報システムに対する一般的要求事項、試験及びガイダンス

IEC62304： 医療機器ソフトウェア　ソフトウェアライフサイクルプロセス

ISO14708： 外科用インプラント植込み型神経刺激装置

- Part 1：2000 安全性、表示及び製造販売業者によって提供されるべき情報に関する一般要求事項
- Part 3：2008 埋め込み型神経刺激装置

ISO10993: 医療機器の生物学的評価

- Part 1：2009 評価及び試験
- Part 3：2003 遺伝毒性、癌原性及び生殖毒性に関する試験
- Part 4：2002 血液との相互作用の試験の選択
- Part 5：1999 インビトロ細胞毒性試験
- Part 6：2007 植込みによる局所的影響の試験
- Part10：2006 医療用具の生物学的評価ー第 10 部：炎症及び遅効性過敏症のための試験
- Part11：2006 組織毒性試験
- Part12：2008 医療用具の生物学的評価ー第 12 部：試料調製及び標準物質

ISO14971: 医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用

付　録

（項目の番号は、本ガイドラインの目次に相当する）

7. 植込み部に関する注意事項

7.2. 付着微粒子に関する事項

－ 試験：再使用不可能な包装から装置および電極リードを滅菌状態で取り出す。植込み部を中性のガラス容器内で、注射に適する約9g/lの食塩水、もしくはろ過した塩水または超純水の水槽に浸す。水槽に満たす液体（食塩水等）の体積は、cm^{2}で表した植込み部の表面積の値の（5±0.5）倍でなければならない。ガラスの蓋で水槽を覆い、37℃±2℃で8～18時間維持する。その間、水槽内を撹拌し続ける。試料と同容量の基準サンプルを同じ食塩水から調整し、試料と類似した方法で維持し撹拌する。試料水槽からの液体のサンプルを、基準水槽からの液体と比較する。これには、遮光原理などで作動する自動式の粒径測定機器を使用する。

試料からの粒子を基準標本と比較した試料の過剰平均粒子数は、製造販売業者が有害であると定めた数を超過してはならない。製造販売業者がこの決定をしていない場合、過剰平均数は、5.0μm超の粒子は1ml当たり100を超えず、 25μm超の粒子は1ml当たり5を超えてはならない。

8. 装置の構成要素に関する要求事項

8.1. 刺激ユニット

8.1.1. 刺激パルス特性の測定

刺激パルス特性を測定するための試験方法：

●パルス発生器を、ISO14708-3 6.101 の図 101 に示すように、負荷抵抗器 R_L および試験装置に接続する。

●R_L の抵抗値は、製品に使用するための適切な組織インピーダンスに基づいて製造販売業者が確認する。

●測定は、最低、標準的、および最大負荷インピーダンスでの動作の特性を求めるまで繰り返す。実際の使用をより正確に表すのであれば、より複雑なインピーダンスを用いてもよい。

●さらに、測定は、公称インピーダンス R_L が 499Ω±1%を用いて実施すること。

●公称インピーダンス、刺激パルスの特性を得るための負荷インピーダンス、および適用した試験条件、機器設定等を記録すること。

備考：試験条件とは、周囲温度および測定中の存在した特殊状況を指す。
機器設定とは、例えば、振幅測定中に設定された繰返し周波数およびパルス幅値を指す。

●刺激パルス特性に適用できる構成、すなわち、測定点およびパルス発生器相当品、並びに（該当する場合）電極リード線および延長部品等は明確にすること。

●これらの測定を実施する間、各チャネルに関連するパルス波形の特性を、取扱説明書等に記述すること。パルス波形、チャネル間、出力モード、動作状態または負荷状態における、あらゆる変動も記述すること。
●試験の測定精度は、±5%以内でなければならない。

備考：刺激ユニットの構成が体外と体内で分離されていて、刺激パルスの発生に体外の構成ユニットが必要な場合、これら非植込み部と植込み部を組み合わせて、実際と同様の刺激ユニットを構成し試験を行うこと。

刺激パルス特性：パルス振幅：
パルス振幅の試験方法は、ISO14708-3 6.101 および同項の図 102 を参照すること。

刺激パルス特性：パルス幅：
パルス幅の試験方法は、ISO14708-3 6.101 および同項の図 103 を参照すること。

刺激パルス特性：パルス繰返し周波数：
パルス繰返し周波数の試験方法は、ISO14708-3 6.101 および同項の図 103 を参照すること。

8.2. 電極リード

8.2.1. 電極リードまたは延長リードの直流抵抗の測定

刺激パルス特性電極リードまたは延長リードの直流抵抗測定方法：
●電極リードまたは延長リード導体の直流抵抗は、各導電性要素の両端の間を 4 端子抵抗計（オフセット補償付）を用いて測定する。結果は、オームで表す。さらに、裁量で他の単位を使用してもよい。
●試験の測定精度は、±5%以内であること。
●周囲温度等の試験条件も明示すること。

10.2. 機械的安全性

10.2.1. 携帯形機器の落下に対する強度

10.2.1.1. 一般要求事項

適合性は、落下試験によって確認する。試験は、ハンドル、レバー、ノブまたは表示器若しくは測定器の透明若しくは透過性カバーには適用しない。ただし、ハンドル、レバー、ノブまたはカバーを取り除いたときに受容できない感電のリスクがある場合は試験する。

注）受容できないリスクが生じる損傷の例には、IEC60601-1 に規定した値を下回るような沿面距離および空間距離の減少、限度値を超えての部品への接近、または危害を発生させるおそれのある動く部分への接近が含まれる。

10.2.1.2. 落下に対する強度

1) 手持形ＭＥ機器

適合性は、次の試験によって確認する。

供与品に安全動作荷重を加え、正常な使用時にとることができる三つの異なる姿勢で、（取扱説明書等で規定した）ＭＥ機器を使用する高さか、または 1m のどちらか高い方から、コンクリートまたは同様な基礎の上に平らに設置した厚さ 50mm±5mm の硬い板（密度 >600kg/m^3）の上に、それぞれ一度自由落下させる。

試験の後、手持形ＭＥ機器およびＭＥ機器の手でもつ部分は、受容できないリスクを生じない。

2) 携帯形ＭＥ機器

適合性は、次の試験によって確認する。

供試品に安全動作荷重を加え、コンクリートまたは同様な基礎の上に平らに設置した厚さ 50mm±5mm の硬い板（例えば、密度>600kg/m^3）の上で、表１に示す高さまで持ち上げて落下させる。板の寸法は、試験するサンプルの寸法以上とする。供試品は、正常な使用時に置く姿勢で３回落下させる。

試験の後、リスクマネジメントファイルの調査およびＭＥ機器またはＭＥ機器の携帯できる部分に対する調査で定義した受容できないリスクを生じるような損傷があれば不適合とする。

表１　落下高さ

携帯形ＭＥ機器またはその部分の質量(m) kg	落下高さ cm
m ≦ 10	5
10 ＜ m ≦ 50	3
m ＞ 50	2

５．今後の展望

我々が日常生活を不自由なく送るためには、我々を取り巻く環境情報を適切に取得し、情報処理の中枢である脳に入力する必要がある。脳はその情報を処理し、その結果、判断や意図が生じ、遠心性神経系や効果器を通じて、適切に外界に働きかけることになる。

疾病や物理的外力等のために、これらの経路のうち何処かでも、情報の流れが滞ってしまうと、たちまち生活に不自由が生じてしまう。神経系は、他の臓器と違い、再生が非常に難しく、また時間もかかる場合が多い。そのため、治療に時間がかかってしまい、社会への復帰の機会を失ってしまうことさえある。BMI 技術は、脳への情報の伝達や、脳からの情報の取り出しを行う技術であり、それを使うことで、部分的に欠落した外界との関わりを補綴することが可能となる。

「感覚補綴型神経刺激装置」が実現した場合には、その社会的意義はきわめて大きく、ガイドラインはその開発、実用化の迅速化に活用して頂くことを願う。

本開発ＷＧでは「植込み型神経刺激装置」に関する開発ガイドラインを提案したが、植込み型でない装置や、刺激しない記録装置については対象外とした。今後は、対象外としたこれらの装置に関する開発ガイドラインの策定も必要と考える。

Ｖ－４　ナビゲーション医療分野（位置決め技術）

ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関するガイドライン（案）

1.　序文

1.1.　目的

ナビゲーション品質に関するガイドラインナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関するガイドライン（以下、本ガイドライン）は、ナビゲーション医療分野における医療機器の「位置的なナビゲーション」のクオリティの品質担保に関する設計論開発指針を示すものである。

【解説】　本ガイドラインは万能の正解を示すものではなく、原則的な考え方とその応用のやり方、より詳しい情報の入手の仕方を示すことに重点を置いて作成した。

本ガイドラインは薬事法上の承認基準のように、基準に適合することで承認等を約束するものでない。また、開発した機器が本ガイドラインに適合することで、その機器の有効性や安全性を保証するものではない。逆にこのガイドラインに適合しないことが、ただちにその機器の有効性安全性、性能、効能効果などを否定するものでもない。

1.2.　想定する利用者

本ガイドラインは、ナビゲーション医療機器の製品化を企画する企業技術者、その基礎的研究を行う研究者および大学専門課程以上の学生、大学や医療機関において、その臨床研究を企画する研究者、臨床研究を行うための審査を行う倫理審査委員を想定する利用者とする PMDA も審査の参考にすることができる。また、ナビゲーション医療機器の操作者の教育にも利用できる。

【解説】　本ガイドラインを理解して実施するには、設計者にあっては、リスクマネジメントやデザインレビューなどに関する医療機器の設計開発の経験があれば有用であろう。基礎研究者にあっては、機器と人間（医師）の役割分担を最適化する高いバランス感覚を持つことで優れた機器の創案をリードする役割を期待する。臨床研究の倫理審査の委員にあっては、審査において技術の水準の参考として、また TRE やディペンダビリティなどの概念や機械と操作者の役割分担について、ナビゲーション医療機器の操作者の教育に本ガイドラインを活用されることを期待する。

1.3.　本ガイドラインの適用される医療機器

「2.１」に定義するナビゲーション医療機器

1.4.　本ガイドラインの適用される開発段階

企画、研究開発、試作、製品開発から薬事法上の承認申請までの開発段階で本ガイドラインを用いることができる。

【解説】　このガイドラインは主としてナビゲーション医療機器のリスクマネジメントとデザインレビューで活用されることを期待している。リスクマネジメントは一回行えば済むものでなく、継続的反復的に実施されるもの物であるから、その都度このガイドラインの内容を参考にしていただければ幸いである。

2.　定義

2.1.　ナビゲーション医療機器 (navigational device)

ナビゲーションを行う目的で使う精密手術用機器あるいはその部分

【解説】　手術ナビゲーションシステムや画像誘導手術ロボットシステムなど。

2.2.　ナビゲーション医療機器システム (navigational system)

ナビゲーション医療機器と、これを運転（操作）する人を含めた系

【解説】　本ガイドラインでは、リスクマネジメントを機器単体で行うよりも、機器とこれを運転（操作）するプロフェッショナルとしての医師[1]を含む系（システム）全体で行うべきとの立場に立つ。そこで、マン−マシンシステムの品質担保とその設計指針を論じる。

---

[1] 操作者＝医師であるかどうかは、ガイドライン策定時に議論になった。リスクコントロール手段としての可視化手段、回復手段を認めるには手術操作の資格と技能を持つ者でなくてはならず、それは医師しかいない。しかし現実には術室スタッフが操作を補助することもあるので、それを排除する規程は意味がないのではないかとの意見があった。議論の結果、最終的な判断をするのは医師であると言うことで、実質的に操作者が医師を意味すると解釈することとした。

2.3.　精密手術用機器 (devices for precision surgery)

計測、解釈、情報提示あるいはエネルギー作用を行う処置あるいは治療用システム（あるいはその一部）で、その主要機能が位置および／または時間情報に関連付けられていることを特徴とし、主要機能を位置／時間情報に関連付けて記録可能で、精密・迅速・高品質の手術支援を行うことを目的とするもの。

【解説】　ナビゲーション医療分野　開発ガイドライン(2007)より。元は日本コンピュータ外科学会のガイドラインの定義による。

2.4.　ナビゲーション品質 (quality of navigation)

ナビゲーション医療機器が、「その提供するサービスが期待通りに機能すること」の度合い。

【解説】　括弧内は、情報システムなどの分野でのディペンダビリティの定義である。
参考：IFIP WG10.4 n DEPENDABLE COMPUTING AND FAULT TOLERANCE
The notion of dependability, defined as the trustworthiness of a computing system which allows reliance to be justifiably placed on the service it delivers, enables these various concerns to be subsumed within a single conceptual framework. Dependability thus includes as special cases such attributes as reliability、availability、 safety、 security.
http://www.dependability.org/wg10.4/

2.5.　（ナビゲーション医療機器システムの）ディペンダビリティ (dependability of navigational system))

ナビゲーション医療機器システムが、ナビゲーション品質を維持する仕組みを持っていること。

【解説】　本ガイドラインではナビゲーション品質をシステムとして（機器だけでなく）これを操作するプロフェッショナルとしての医師を含む系全体で維持する仕組みを重視した。従って「仕組み」には機械装置やプログラムだけでなく、装置運転操作者による操作なども含む。

2.6　標的位置誤差 (Target Registration Error、 TRE)

実際に位置合せしたい手術において位置を知るべき標的位置(target)における誤差

【解説】　計測とは既知の基準との比較である。ナビゲーション医療機器における位置計測も、既知の基準物（物差しや計測用マーカ、画像など）を検出し、これを元に患部（標的）の位置を間接的に得ている。しかし、真に知りたい位置はこれらではなく患部のそれである。標的点の位置計測の持つ不確かさは、計測用マーカ、計測用ポインタ、画像などのもつ位置計測の不確かさを累積したものとなる。

画像との位置合わせを行うナビゲーション医療機器の場合、画像の不確かさを含めて評価しなければならないが、普通は画像装置とナビゲーション装置を組み合わせてシステムとして提供することはしないため、ナビゲーション医療機器だけでは TRE を求める規定とすることができない。一般に、使用環境を規定しないと TRE を求めることはできない。しかしこれでは機器の性能を記述するのが困難になってしまうので、次の単体標的位置誤差を定義する。

2.7.　単体標的位置誤差 (stand-alone Target Registration Error)

ナビゲーション医療機器の標準状態における標的位置誤差。単体 TRE

【解説】　ナビゲーション医療機器のみで TRE を求めるために、系統誤差が無視できる程度にコントロールした条件で、設計した使用手順に沿って評価して得られる TRE である。ただし臨床実態からかけ離れた条件にしては意味がない。

Fitzpatrickはn個の基準点の位置計測が持つ誤差（基準位置誤差）が等方性の正規分布を持つ場合に、標的位置誤差を数学的に推定する方法を提案しており、ナビゲーション医療機器の誤差の評価方法として現在広く用いられている[2] (FitzpatrickのTRE)。

---

[2] Fitzpatrick の TRE から、画像の不確かさを組み合わせた総合的な TRE を推定する手段があれば、非常に有用

3. ナビゲーション医療機器システムの性能担保の基本的考え方

3.1. ディペンダブルであること

1) ナビゲーション医療機器システムの性能担保の手段としては、ディペンダブルであること（ディペンダビリティ）は非常に有効であることが強く望まれる。
2) ナビゲーション医療機器システムのディペンダビリティその条件は次の二項を満たすことである。
   i）ナビゲーション品質の可視化手段を備える。
   ii）ナビゲーション品質の回復手段を備える。

【解説】　ディベンダビリティとは、システムの提供するサービスを「信用して良い」と確信して使えることである。
（例）
「手術のターゲットはある動脈である。2cm ほど離れた所に、よく似た別の動脈があることが解剖学的に分かっている。手術中、動脈が見えているが、今見えているのはターゲットか」
この問題を解決するためには、「間違いなく高々 1cm 以下の不確かさを持つ測定値」が必要である。すなわち、不確かさはかなり大きくても構わないが、万が一にも大間違いをしていないことを外科医が信じられる、ということが必要である。

不確かさを見積もることは統計学で可能であるが、「間違いなく」おさえることは統計学で困難である。

情報システムの分野では、システムがノンストップでサービスを提供することを重視している。このため、システムの維持とその仕組みがマンレスであることが望ましいとされ、オペレータ運転者の気づきなどに依存したシステムは信頼性を欠くものと受け止められている。

一方、ナビゲーション医療機器において回避すべき最も重大な問題は、可用性の維持ではなく、「間違った情報に基づいて手術を進めた結果、挽回困難な状況に陥ること」である。手術は連続で一日を超すことは例外的であり、これを人（医師）の主導のもとに行うので、マンレスであることも連続運転可能なことは first priority ではない。この違いのため、情報システムの分野とは、ディペンダビリティとそれを支える仕組みが異なってくる。

●ナビゲーション品質の可視化手段:「信用して良い」と確信できるためには、システムは、信じるための根拠を操作運転者に提供しなくてはならない。また、 提供されたものが根拠たりうるためには、「信用して良い」という信念が正しくなくなったときにはすぐにそれと分かるように提供されることが必要である。一方、「信用して良い」かどうかの判断は用途や状況によって異なる。同じシステムを使っていても、1mm 以下の不確かさを要求する場合もあるが、1cm 以下の不確かさで十分な場合もあるからである。そこで、「信じるための根拠」を不確かさの程度が分かるように提供すれば、操作運転者は用途に応じた柔軟な判断ができる。

●ナビゲーション品質の回復手段 :「信用して良い」とは言えなくなった場合には、少なくとも、ナビゲーションシステムの使用を諦めるという選択肢がある。それしか選択肢がないシステムは、いつ使用を諦める事態になるかも分からないのだから信用できるとは言えない。すなわち、信用できるためには、使用中に随時、比較的簡単な操作によって「信用して良い」と言える状態を回復する手段をシステムが備えていることが必要である。ナビゲーション医療機器では、回復手段は主に通常、キャリブレーション（較正）あるいはレジストレーション（位置合わせ）をやり直すことである。

3.2. 誤差の考え方・扱い方

3.2.1. 「精度」を性能表記で使うのは避ける

「精度」という用語を機器の性能表記で用いることは避けるべきである

【解説】 JIS Z8103「計測用語」(ISO 3534 : Statistics - Vocabulary and symbols)では、「精度」を「測定結果の正確さと精密さを含めた測定量の真の値との一致の度合い」としている。この定義は正確さと精密さの両方を区別しないまま含む概念であるため、機器の性能表記に用いると曖昧になる。

例えば、「精度 1mm 以上」という場合、1mm より良いことなのか悪いことなのか、意味不明である。また、1mm 程度に正確なのか、データのばらつきが 1mm 程度の中に収まっているのか（正確さが 1mm 程度なのかとは別）も判らない。

このような曖昧さを回避するため、再現性や平均誤差により示す方が良い。

なお、「精度」という表現を一律に止めるように要請しているわけではない。Wikipedia では「一連の個々の測定/値/結果における許容できる程度を示す用語」と表記している。実際の「精度」という言葉の使用もこの意味で用いられていることが多い。技術用語としての定義を附録に収録する。

3.2.2. ナビゲーション医療機器の性能表記

ナビゲーション医療機器の誤差に関する性能は、単体 TRE の平均二乗誤差で表記することができる。

【解説】 「通常の使用状態」とは、系統誤差が無視できる程度にコントロールした状態で、設計した使用手順に沿って使用する状態を指す。これが、その機器における「標準状態」(JIS Z8103「計測用語」の用語)となる。単体 TRE は、系統誤差が無視できる程度にコントロールした条件で、設計した使用手順に沿って評価して得られる TRE である。ただし、臨床実態からかけ離れた条件にしては意味がない。

ナビゲーション医療機器の使用手順の設計に当たっては、TRE が患者の体格などに左右されることをなるべく避けるように設計することを推奨する。そのように設計されていれば、その機器の性能が患者群に依存しないことを臨床評価などによらずに説明可能となる。

具体的には、レジストレーション時のマーカ位置が患者の体格等に依存しない(フレームなど一定の大きさの物にマーカが付いている、マーカを患者に貼付する際は、患部から一定の距離や配置にすること)である。

別の方法として、患者群を規定して最も厳しい条件を想定して、その場合の TRE によって性能を表記する方法がある。この場合、その条件を逸脱する患者を適用から除外しなければならないといった非現実的な運用を求めねばならず、お奨めできない。

3.2.3. 偶然誤差の担保だけではナビゲーション品質の担保とならない

性能表記が、標準状態における偶然誤差のみを考慮したものであり、実際の使用条件下では様々な系統誤差要因が存在しうること、その対策としてナビゲーション品質の可視化手段と回復手段が提供されていることを情報提供すること。

【解説】 統計的に表現できる誤差は偶然誤差までであり、これ単独では実用にならない。ナビゲーション医療機器の実用面で問題となるのはもっぱら系統誤差であり、これを TRE の概念を使って予想することはできない。一部の系統誤差は、原理的には計測器を増やすなどの手段により対策可能であるが、コストが便益以上に増加して、現実的対策といえない。

この問題をカバーするために、ナビゲーション品質の可視化手段が提供されており、それらに適切に対応することが使用者の責務であることを情報提供すること。

例１： 脳神経外科手術にて、ブレインシフトが生じた結果、機能領野などが術前の断層画像と異なる位置に移動した。

例２： レジストレーションの際にピックすべきマーカの順番を間違えた。

例３： レジストレーションに用いたマーカが手術の進行に伴って、外さざるを得なくなった。

4. 設計指針

4.1. マンマシンシステムとしてのシステム設計

1) ナビゲーション医療機器の開発に当たっては、機器単体でなくナビゲーション医療機器システムとしてデザインレビュー、リスクマネジメントおよびデザインレビューを行うべきである。
2) ディペンダビリティは、設計段階において機器の使用方法を含んだ形での実現を含めて検討しなければならない。

【解説】 本ガイドラインではナビゲーション品質をシステムとして（機器だけでなく）これを操作するプロフェッショナルとしての医師を含む系全体で維持する仕組みを重視する。開発者は設計段階にて、
１）ナビゲーション品質を可視化あるいはその他の術中に合理的に実施可能な（判断基準を使用者自身が説明できる）方法で使用者に呈示する、あるいは検出させる手段、
２）ナビゲーション品質を回復する術中に合理的に実施可能な手段、
の提供を検討しなければならない。

良くある失敗は、基本設計機能試作が終わってから後付け(retrospective)に設計にディペンダビリティの解釈を加えること、後付けでディペンダビリティを持たせようとすること、後付けで機器の使用方法にディペンダビリティのための変更を加えることは、避けるべきであるで、結局設計のやり直しなどにつながってしまう。

4.2. マンマシンシステムとしてのリスクマネジメント

リスクマネジメントでは、ナビゲーション医療機器システムとしてディペンダビリティが確保できているかどうかを評価する。具体的には、
1) ISO 14971 (JIS T14971) 6,3 節の「リスクコントロール手段の実施」において、ディペンダビリティの可視化手段と回復手段を、注意喚起ではなくリスク低減手段として適用できる。
2) そのために、ディペンダビリティの可視化手段および回復手段の成立条件と操作者の果たす役割について開示教育する。

【解説】 ナビゲーション品質の可視化手段、ナビゲーション品質の回復手段が、目的とする術式とその環境の中で合理的な手段であることを、他の既知の幾つかの手段と比較して検討する。これをリスクマネジメントプロセスに組み入れて実施する。

ナビゲーション医療機器システムはマンマシンシステムであるから、リスクマネジメントもマンマシンシステム全体としてリスク評価、リスクコントロールを行うべきである。機械システムの不具合と対策と言う観点のみでリスク評価とリスクコントロールを行うと、ナビゲーション品質の可視化は操作者への注意喚起と見なされ、リスク低減効果を持たない。

現行の ISO14971 では、機械システムの完全化によって安全を達成しようとする傾向がある。結果として、プロフェッショナルとしての医師が常識的に備えている危険回避能力に重きを置かない傾向があり、誤って解釈すると過度な安全メカニズムをつけることによるコスト増や、残留リスクのみを見て経営トップが企画中止を決断するなどの事態に繋がりかねない。

外科医の危険回避能力の本質は、神業的高度なテクニックにあるのではなく、「高度神業的なテクニックや機器の信頼性、可用性に依存するほかに手段がない状況に陥ること」（クリティカルポイント[3]）を事前に回避することにある。何でも外科医の危険回避能力に依存する製品は市場が受け入れないが、これを過小評価する製品も市場で生き残れない。

マンマシンシステムとしてディペンダビリティが確保されているならば、事象発生の確率が下がるはずであり、ディペンダビリティの概念を導入する積極的理由となる。

なお､本ガイドラインではこの考え方に立った FMEA シートの例を附録している(附録３)。その FMEA シートでは、機械単体の FMEA プロセスと、ナビゲーション医療機器システムとしての FMEA プロセスの２段階の FMEA プロセスとなっている。

[3] クリティカルポイント：　機器の信頼性、可用性に依存するほかに手段がない状況
機器が不具合を呈し、かつ手術の流れの中で使用を中止できない状況、あるいは機器を撤収して他の手技にコンバージョンすることさえできない状況に陥ると、重大な事態に陥る。外科医は、その基本訓練として手技の流れがクリティカルポイントを作らないことをたたき込まれる。

5.　附録

5.1　付属１：ナビゲーション医療機器に関連して起こる可能性があるハザードおよび関連する要因の例

ナビゲーション医療機器のナビゲーション品質を損なう可能性があるハザードと関連する要因に関してのリストを示す。ただし、すべてを網羅しているわけではない。

画像計測のハザードおよび関連する要因

- 画像ボケ
- 患者変形
- 画像歪み
- マーカ像誤認
- 標的位置誤差
- マーカ像認識誤差

Registration のハザードおよび関連する要因

- マーカずれ
- 対応誤り
- 患者変形

測定操作のハザードおよび関連する要因

- 不適正計測作業
- ポインタ変形
- 計測結果読み取りミス

患者操作のハザードおよび関連する要因

- マーカ喪失
- 患者変形
- マーカずれ

２次マーカのハザードおよび関連する要因

- マーカずれ
- 患者変形
- 外挿による誤差拡大

位置計測器のハザードおよび関連する要因

不適正設置

較正誤差

較正ミス

装置内部誤差

熱による

衝撃による

5.2　付録２：ナビゲーション品質の可視化手法、回復手法の典型例

これらは、参考のために付されたものであり、各事例にとって最適な方法であるとは限らない。

【事象】骨切りの際に、骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】

・ナビソフトウェア上で、マーカ消失を可視化

【回復手段】

・術中の２次マーカの新規配置による計測

・冗長に配置したマーカによる計測

【コメント】

マーカを予め４個以上固定してその冗長性により、回復手段をとらずに済ませる方法もあるが、骨に直接マーカを固定する場合は、マーカを増やすほど侵襲を増やしてしまうので、必ずしも良い策ではない。一方、術中にマーカを取り付け直すことは手術の円滑な進行を妨げる。

そこで、マーカのゆるみがどれ位の頻度で起こるかによって、マーカを増やして冗長度を高めるのか、ゆるみの都度マーカを取り付け直したうえ、レジストレーションするのかを選ぶべきである。

【事象】セグメンテーションを間違ってしまった

【可視化手段】

・冗長なプラン情報の可視化

【回復手段】

・術中のプラン修正

【コメント】

冗長なプラン情報作成が負担にならないよう留意すること。

【事象】ナビゲーションに使用する画像撮影時と実際にナビゲーションを行う際のそれぞれの姿勢が異なってしまった骨切りの際に骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】
・レジストレーション時の矛盾を可視化
【回復手段】
・術中のプラン修正

【事象】マーカまたはメルクマークを誤認識してしまった骨切りの際に、骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】
・レジストレーション時の矛盾を可視化
【回復手段】
・術中のプラン修正

【事象】画像の解像度が不確かさを持ってしまった骨切りの際に骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】
・レジストレーションを冗長にすることで、レジストレーションの不確かさを可視化
・画像の解像度の不確かさに起因するナビゲーション品質の不確かさを可視化
【回復手段】
・術中のプラン修正

【事象】画像の歪み・歪み補正が不確かさを持ってしまった骨切りの際に骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】
・　レジストレーションを冗長にすることでレジストレーションの不確かさを可視化
・　画像の歪み・歪み補正の不確かさに起因するナビゲーション品質の不確かさを可視化
【回復手段】
・術中のプラン修正

【事象】マーカもしくはメルクマークの位置測定が不確かさを持ってしまった骨切りの際に骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】
・レジストレーションを冗長にすることで、レジストレーションの不確かさを可視化
・位置計測の不確かさに起因するナビゲーション品質の不確かさを可視化

【回復手段】
・術中のプラン修正

【事象】マーカが取り付けられた部位と、術野との位置関係が変化してしまった骨切りの際に、骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】
・冗長に配置したマーカの情報を可視化
・２種類以上の情報の重畳表示による可視化
【回復手段】
・術中のシステム調整
- キャリブレーションを随時行う
- レジストレーションを随時行う

【事象】レファレンスユニットの患者への取り付けが緩んでしまった骨切りの際に、骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】
・冗長に配置したマーカの情報を可視化
・２種類以上の情報の重畳表示による可視化
【回復手段】
・術中のシステム調整
- キャリブレーションを随時行う
- レジストレーションを随時行う

【事象】画像上のマーカと患者上のマーカの対応付けを誤ってしまった骨切りの際に、骨の別の部位に装着してあるマーカがゆるんで外れかかった

【可視化手段】
・冗長に配置したマーカの情報を可視化
・２種類以上の情報の重畳表示による可視化
【回復手段】
・術中のシステム調整
- キャリブレーションを随時行う
- レジストレーションを随時行う

【事象】リファレンスユニットを取り付けた手術フレーム等と、患者の位置関係が狂ってしまった

【可視化手段】

・冗長に配置したマーカの情報を可視化

・２種類以上の情報の重畳表示による可視化

【回復手段】

・術中のシステム調整

- キャリブレーションを随時行う
- レジストレーションを随時行う

【事象】皮膚マーカの計測が不確かさを持ってしまった

【可視化手段】

・冗長に配置したマーカの情報を可視化

・２種類以上の情報の重畳表示による可視化

【回復手段】

・術中のシステム調整

- キャリブレーションを随時行う
- レジストレーションを随時行う

【事象】術中に術野が変形してしまった

【可視化手段】

・ポインタ位置の計測から術野の変形程度を可視化

【回復手段】

・術中画像の up-date

・超音波計測などによる変形補正用補助的術中撮影

・術野へ配置したマーカでの計測

5.3 付録 3 : ナビゲーション医療機器システムの FMEA シート例

5.3.1 FMEA とは

FMEA（Failure Mode and Effects Analysis＝故障モードとその影響解析）とは、事前に予想されるあらゆる故障モードを列挙し、その中から周囲への影響度の高い故障モードを抽出し、事前に対策を講じようとする信頼性解析の手法。

5.3.2　HFMEA（Health care FMEA）

米国の復員軍人患者安全センター（National Center for Patient Safety）で開発された。これは、工学系で用いられている FMEA に、①VA（Veterans Affair）が開発した RCA（RootCause Analysis 共通原因分析）でのマトリクス評価法と、②FDA（米食品医薬品局）が開発した食品管理用の HACCP（Hazard Analysis Critical Control Point：危害分析・重要管理点）で使われている決定フロー（Decision tree）を取り入れたもの。

医療機器に関わる安全管理については、HFMEA の適応が望ましい。

5.3.3　リスクマネージメントの実施項目

(1) 質的・量的特性を明確にする

製品の質的特性(例えば、意図した使用、使用対象者、患者への接触の方法など)および量的特性(例えば、患者に接触する時間・頻度、患者に与えるエネルギー量、投与する物質の量など)を明確にする。

(2) ハザードおよびそこから発生する具体的な危険状態と危害を明らかにする

その製品が潜在的に持つハザードとそこから引き起こされる具体的な危害を決定する。

(3) 危害の重大さレベルを決定する

例えば、“大”、“中”および“小”の 3 段階の重大さレベルの決定を行なう。

備考：ユーザのもつ知識、技術等によって回避、減少または無視できる危害に関しては、その危害の重大さレベルは、ユーザの視点で判断する。

HFMEA では、4 段階で死傷につながる、または損害が 25 万ドル以上の「破滅的」、不満足の程度の高い、または 10 万ドル以上の損失となる「大きい」、プロセスの修正で改善されるか、損失が 1 万ドルから 10 万ドル程度で「中程度」、患者さんが気が付かない程度の「小さい」で分類することが提案されている。

危害の重大さのレベル分類（例）

危害の程度	重大さのレベル
死亡または重い危害を起こす可能性がある	大
上記内容と下記の内容の中間	中
軽微で受容できる（無視できる）	小

(4) ハザードを明らかにする

危害を引き起こす具体的なハザードを明らかにする。

(5) 危害の発生頻度を決定する

発生頻度は、1 年間に何度か起こるもの（頻繁にまたはときどき発生する）、1 ～ 2 年に数回起こるもの（まれに発生する）、2 ～ 5 年にときどき起こるもの（ごくわずかに発生するかもしれない）、5 ～ 30 年にときどき起こるもの（考えられないほど小さい）、の 4 段階で評価することが推奨されている。

発生頻度の分類（例）

発生頻度	レベル
頻繁にまたはときどき発生する	３
まれに発生する	２
極わずかに発生するかも知れない	１
考えられないほど小さい	＜１

(6) リスクの大きさを推定する

前記(3)で決定した危害の“重大さレベル”および(5)で決定した発生頻度の“レベル”をマトリックスにした“表 4 リスクの大きさ”によって、リスクの大きさを推定する。

リスクの大きさ分類（例）

発生頻度	３	B	A	A
	２	C	B	A
	１	D	C	B
	＜１	D	D	C
		小	中	大
		重大さのレベル		

リスクの大きさ“A”は、設計上の対策によって、受容できるレベルまでリスクを低減する。“B”は、少なくとも警報手段、製造工程での対応などによって対策をする。“C”は、

少なくとも取扱説明書、製品上の警告、注意等を表示することによって安全対策を講じる。“D”は、何の対策も講じることなくとも受容できるリスクである。なお、A、B およびC 共に上記の対策を講じてリスクをD のレベルまで低減させる。

各リスクの大きさで要求した安全対策レベル（例）

リスクの大きさ	要求される最小限の安全対策レベル
A	設計上の対策
B	警報手段(音、光)、製造工程などによる対策
C	取扱説明書での注意の記載による対策 注意銘板での表示による対策
D	対策不要

※(7) 対策案の立案、実施およびその結果を評価する
※(8) 対策によって新たなハザードが発生しないかを判断する
※(9) すべてのハザードが評価されているかを確認する
※(10) 残留リスクの全体的評価をする
※(11) リスクマネジメント報告書を作成する
※(12) 製造後に発生した重要な問題点を再評価する

※印：リスクマネジメントにおける作業のフローであるので説明を省略する。

5.3.4 FMEA（HFMEA）シートの例

上記の各実施項目で明確にした内容を踏まえ、リスク判断を実施する。

HFMEA シート（対策検討部分まで）

作成日：＿＿＿＿＿＿＿＿ 所属：＿＿＿＿＿＿
作成者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
製品名＿＿＿＿＿＿＿＿ 適応規格：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

番号	ハザード	状態	原因	点数			対策方法	担当
				危害の程度	発生頻度	リスクの大きさ		

HFMEA シート（対策検討部分までの例示）

番号	ハザード	状態	原因	点数			対策方法（Dependabilityの確保）		担当
				危害の程度	発生頻度	リスクの大きさ	設計による	医師による	
①	重畳画像にずれ	ずれの規定値を超えて、Target Registration Error が発生している。	Fiducial Marker がずれた。	大	2	A	・規定値以上で警告音 ・重畳画像提示 ・患部と測定系の相対位置を常時計測 ・規定値以上でシステム一旦停止＆再計算	・手術中断にて、システム利用/破棄を判断 ・トレーニングにて対処方法を体験する	・設計者 ・設計者 ・設計者 ・設計者 ・教育担当営業

5.4.　附録４：　【精度】の辞書的定義

5.4.1.　広辞苑

精密さの度合・加工・測定・計算などの場合にいい、粗さ、ばらつきの幅、誤差などで表す。「—を高める」（広辞苑第五版、岩波書店、1998）

5.4.2.　機械工学便覧

測定結果の質は、精度(accuracy)あるいは確からしさで評価される。精度には系統誤差の小ささを表す正確さ（正確度、correctness)と、偶然誤差によるばらつきが小さいことを意味する精密さ（精密度、precision)の両方が含まれる。

また、測定精度には、同一条件での結果の繰返し性を評価する繰返し精度と、条件を変えての測定で得た同じ目的量の測定結果の再現性を評価する再現精度があり、区別して用いられる。

ここでの同一測定条件とは、測定環境、測定器（測定システム）、測定者、測定手順を同一にすることを意味する。測定者が測定結果に直接関与することの少ない現在の自動的な測定では、測定者の違いが測定条件の違いにならない場合もある。ただし、そのような場合でも、試料の準備や設置の段階で個人差が出ることも考慮しなければならない。

繰返しの計測による結果の違いが繰返し誤差と呼ばれる。人間の細心の注意をくぐり抜ける微妙な条件の違い、制御しきれない微小な環境の変動、センサのノイズレベルで左右される偶然誤差などが要因となって生じる比較的短い時間内でのシステムの不安定性、測定量の不安定性を評価する。

これに対して再現性は、異なる測定条件で同じ量を測定した複数の結果の一致する度合いを評価する。この複数の測定結果の違いを再現誤差と呼ぶ。ここで、条件として考えられるものには、測定原理、測定方法、測定器、測定者、測定手順、測定場所、測定環境がある。そのほか、十分な時間間隔をあけての同一システムでの測定結果の違いも再現性として評価することがある。いつ、誰が、どこで、どのような原理方法で測っても、同じ結果が出るということは、測定結果に対する信頼性を高める大切な要件である。再現性は系統誤差の程度を評価し、過誤の存在を検知するうえで有効である。

一般に、原理や方法が異なる場合のように条件の違いが顕著であるほど、その結果に再現性があれば高く評価できる。測定原理が同じでも、測定器の製作者が異なれば結果の再現性に限界が生じる場合もあり、同じ製作者の測定システムを用いてもその設置環境が異なれば、やはり再現性に限界が生じることがある。

ナノメートル領域の表面微細形状などでは、原理が違うと結果も違う可能性が高くなる。原理が異なると、異なった物理量に依存する表面状態を介して形状を検出するためである。このような場合、得た結果を用いる際の目的にかなった測定原理の採用が大切になる。

なお、再現性の一種であるが、測定対象、測定器、測定条件などを一度変更した後に、最

初の状態に再び設定して改めて別の時期に測定を繰返した場合において、測定値が一致する度合いを反復性と呼んで区別することもある。(機械工学便覧　デザイン編　β5 計測工学、日本機械学会、2007.12)

5.4.3.　工業大事典

精度の英文は precision、ただし accuracy は本来「かたより」であるが、これを精度と誤用しているものが多い。1つの母集団から同じサンプリング法でくり返しサンプリングしたとき、あるいは同一のまたは均一な試料を同じ測定法でくり返し測定したときのデータの分布の「ばらつき」である。母集団の平均値を推定するときには試料の平均値のばらつき方である。一般に完全なランダムサンプリングが行われているときのばらつきがサンプリングの精度で、同一のまたは均一な試料をくり返し測定するときのばらつきが測定の精度である。普通にいわれている誤差とはかたより（正確さ)、精度、信頼性を含めたもので、これらは区別されるべきものである。

精度をあらわす方法には、次のようなものがある。(1) 標準偏差、(2) 分散、(3) 変動係数、(4) 範囲または平均範囲、(5) 最大範囲、(6) 信頼区間の幅。

これらのうちいずれを用いるかは目的、経済的・技術的見地によって異なるが、いずれであるかははっきり示しておかないと混同する恐れがある。とくに平均値や総計などの精度を示すときには信頼度を決めて信頼区間の幅、標準偏差、あるいは分散がよく用いられる。

母平均μ、母分散σ^2なる母集団からランダムにサンプリングされたn個の試料の平均値$\bar{x}$の標準偏差は$\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$であるから、$\bar{x}$を用いたときの母平均の推定の標準偏差は$\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$である。たとえば母分散$\sigma^2=1$であるとき、大きさ$n=4$なる試料の平均値で母平均を推定するときの推定の精度（標準偏差）は、$\frac{\sigma}{\sqrt{n}}=\frac{1}{2}$である。推定の標準偏差の大きさによってその推定量の効率を比較することができる。

サンプリングで平均値や総計を問題にするとき、たとえば入荷したボトルの不良品の総計、石炭の灰分や薬品などの不純分の平均値などを信頼度 99%で±1%の精度で知りたいというように用いられる。これは測定値から求められた総計、平均値の推定値±1%内に真の総計、あるいは平均値があるといえばあたる確率が 99%ということである。

精度をよくするかあるいは信頼度を大きくすれば試料の大きさが大きくなるのが普通であるが、層別サンプリングでは推定の精度は層内のばらつきのみにより決まり、層間のばらつきには関係しないから、層間のばらつきをできるだけ大きくするような層別をするとよい。また、集落サンプリングでは推定の精度は層間のばらつきのみにより決まり、層内のばらつきには関係しないから層内のばらつきをできるだけ大きくするように集落を作るなど、推定の精度をよくするいろいろな工夫が行われている。また、副次サンプリングの場合にはサンプリング、推定およびデータ整理の費用を一定にしておいて精度を最もよくするサンプリン

グ法、あるいは精度を所要精度にしておいて費用を最も小さくするサンプリング法が考えられる。(工業大事典 10、平凡社、1961)

6. 平成21年度WGの活動

本WGでは前年度までに提出された以下の点について議論を行った.

1) 位置精度の品質に関する医学サイドの視点, 企業サイドの視点には開きがあり,「精度向上技術」だけでこれを解決することは合理的でない

2) ナビゲーションの品質のための設計に関するガイドライン : Dependability をキーワードとして以下を盛り込む

- 「ナビゲーション品質の可視化手段」「ナビゲーション品質の回復手段」の方法論の分類と収集
- それがその状況でベストである説明付け

これらに基づいて, ガイドライン案をまとめた.

また, 議論の過程で上記の可視化手段, 回復手段を導入するインセンティブとしてこれらの方策をリスク低減策として活用すること, これらを取り入れたFMEAシートが提起された.

ここでは議論過程に沿って, ガイドライン案を補う.

6.1. Dependabilityの定義と本分野への適用

Dependabilityの概念は, オンラインシステムなどの分野での「可用性(availability)」を拡張するものとして発達してきた. そのため, その考え方にはオンラインシステムなどの性質を反映している. それは, ナビゲーション医療のそれとは異なっており, オンラインシステムで培われた dependability の概念はそのままではナビゲーション医療に最適でないとの意見があった. 具体的には,

- ナビゲーション医療のシステムは素人が使うことを想定していない.
- 一定の知識と技能水準にある術者がシステムの中に含まれている. すなわちマンマシンシステム (機械+術者) である.
- オンラインシステムのdependabilityは, 機械システムとしての可用性 (連続運転など) が最重視される. 一方, ナビゲーション医療のそれは, 可用性の維持は重要だが最重要でない.
- より重要なのは, 機械システムのdependabilityが失われたときに, 使用者がこれに気がついて正しく対処できることである. 偶然気がつくのでなく, dependabilityの喪失による必然として気がつく手段を具備しなければならない.

これらを踏まえて, このガイドラインでは, 定義において,

- 「ナビゲーション医療機器システム」はマンマシンシステムであることを強調.
- 「ナビゲーション品質」がオンラインシステムなどの分野での dependability の定義にほぼ相当.
- 「ナビゲーション医療機器システムの dependability」は，ナビゲーション品質（狭義の dependability）を維持する仕組みをもっていること

とした.

6.2. TRE の扱い

システムの TRE (Target registration error)を実験的に求めるにあたっては，TRE が本来的に統計誤差を想定していることから,偶然誤差を排除した標準状態において実験室的に計測することで十分であるということとなった. ただし，偶然誤差が排除された条件で数学的に求められた物であることを忘れないため，単体 TRE という言葉を定義した.

6.3. マンマシンシステムとしてのリスクマネジメント

議論の中では，ナビゲーション品質が低下していることに気がつかせるということが，通常行われているリスクマネジメントでは，リスク対策３ステップの中で最下位に位置する「注意喚起」として扱われること，注意喚起そのものにはリスク低減の効果がないことを懸念する意見が出された.

注意喚起は他の本質安全設計，防護手段が合理的に実施できないときに許される対策で，設計者は本質安全設計を模索しなければならない. ところが，本質安全設計や防護手段をシステムとして備えることが，結果的にシステムの複雑さを増すだけで，全体として残留リスクを低減させる効果を相殺してしまうこともあり得る.またコストを押し上げる要因になる.

また，議論では外科医がその基本姿勢として，手技の流れがクリティカルポイント（機器の信頼性，可用性に依存するほかに手段がない状況）を作らないことをまず目指すように訓練をうけることを指摘する意見が出た. クリティカルポイントで機器が不具合を呈し，かつ手術の流れの中で使用を中止できない状況,あるいは機器を撤収して他の手技にコンバージョンできない状況に陥ると，重大な事態に陥る. 名医の条件とは，クリティカルポイントに近づかないようにすることであり，冒険を冒す蛮勇は名医のそれとは異なる. 外科医がその様な注意を払いつつナビゲーション医療機器を操作することを前提に,リスクマネジメントを行うことに十分な合理性があると考えられる.

そこで，ナビゲーション医療機器システムはマンマシンシステムであること，操作者（医師）が一定の技量を持つことを合理的に仮定できることから，ナビゲーション品質の可視化・回復手段をより積極的なリスク低減手段として認めることとした.

6.4.　「ナビゲーション品質を維持する仕組み」の具備すべき要件

本ガイドラインでは，ナビゲーション品質を維持する仕組み（ナビゲーション医療機器システムの dependability）を求めつつ，その仕組みの要件は定義しなかった．これは，それぞれの手技，適用，機器において独自の手段を工夫すべきで，一律にその要件を規定することが適当でないと考えられた為である．

しかし，幾つかの原則は想定できる．例えば，
ナビゲーション品質の可視化手段，回復手段が妥当な医療手段として確保されている必要がある：　それぞれの手段が，需要可能な程度の方策でなければならない．例えば，マーカを固定する為に切開を行うことは，現在は受容されている．しかしその数が多すぎれば受容できなくなる．また，ナビゲーション品質の回復を目的として初期設定に 20 分をかけてその間手術が中断することは，多くの場合歓迎されない．

ナビゲーション品質の回復手段を実行するのに必要な時間的余裕も確保しなければならない：　必要な回復手段が間に合わずに受容できない危害に至るようでは，その回復手段は役立たない．

以　上

7.　参考資料

ナビゲーション医療（位置決め技術）開発ＷＧ会議概要

第１回 WG

日時　平成２１年１１月１８日（水曜日）１０：００～１２：００
場所　オフィス東京　Ｌ会議室（２階）
出席者　伊関，佐藤，浅野，南部，山梨（以上委員），森，加藤，吉野（経産省），水上（医薬品機構），鎮西，鷲尾（産総研）（敬称略）

議事概要

- ガイドライン事業の概要説明（事務局）
- ナビゲーション医療分野ガイドライン策定の経緯説明（事務局）
- 平成 20 年度までの作業を継続して，平成 21 年度の最終的な目標がガイドライン案をまとめることである．ナビゲーション品質の可視化，回復手段については事務局で資料を集めている．
- 平成20年度の資料をもとに，想定されるハザードとナビゲーション品質の可視化手段，回復手段を纏めた資料を基に議論した．

・ 放射線治療システムとロボット外科システムでは，システムの動作状況をどう確認するかの程度がことなる．ロボットなら実際の動作を見て確認できる．放射線の場合必ずしもそうではない．
・ 既に認可されているかどうかは，（技術の議論において）惑わされない方が良いかもしれない．
・ 安全センサーをたくさん付けてということもできるが，それが合理的でない，あるいは故障ばかりしていて使いものにならないこともある．
・ 全体として，具体的なシステムそれぞれにおけるナビゲーション品質の可視化手段，回復手段を記載した方が良いと言うこととなり，まとめなおすことになった．

推進会議

日時　平成２１年１１月２６日（木曜日）１０：００～１５：００
場所　東京女子医科大学　TWIns 地下１階　Ｎ１０１室（FATS 内会議室）
出席者　伊関，佐藤，浅野，南部，山梨（以上委員），鎮西，鷲尾（産総研）（敬称略）

議事概要
・ 報告書目次案に沿って，記載内容について議論した．
・ 従来のディペンダビリティの定義がオンラインシステムの可用性などに関する議論を元にしており，そのままではナビゲーション医療のディペンダビリティの議論に当てはまらないことが指摘された．
・ ナビゲーション医療では，ナビゲーションの品質の可視化，回復手段が一緒にないとディペンダブルにならない．よって，それらを定評する事を含めてディペンダブルと呼ぶべき．
・ リスクマネジメントでディペンダブルであることを積極的に評価すべき．
・ それには可視化手段などをリスク低減策として認めるべき．それがないと，結局残留リスクが小さくならず，製品化しない判断になってしまう．
・ 可視化手段などを含めた FMEA をやるように，拡張した FMEA シートの例を示す．
・ これらを盛り込んだガイドライン案を次回のWGで叩き台として議論することとなった．

第 2 回ＷＧ

日時　平成２１年１２月４日（金曜日）１４：００～１６：００
場所　オフィス東京　C 会議室（５階）
出席者　伊関，光石，佐藤，浅野，南部，山梨（以上委員），吉野（経産省），水上（医薬品機構），松岡，植松（衛生研）本間，鎮西，鷲尾（産総研）（敬称略）

議事概要

- 報告書目次案に沿って，記載内容について議論した.
- 「ナビゲーション品質をシステムとして（機器だけでなく）これを操作するプロフェッショナルとしての医師を含む系全体で維持する仕組みを重視する」かきぶりとした.
- ナビゲーション品質の定義をオンラインシステムのディペンダビリティの定義と同等にした.
- ガイドラインのタイトルは，未定であり，メールで議論を続ける.
- TRE はもっと一般的な抽象的な概念であり，CT の誤差とか，ほかのいろいろな計測装置の誤差などがたくさん降り積もって，本当に測りたい標的の誤差に反映される．最終的にそこの誤差のことを TRE と呼ぶのであって，Fitzpatrick のこの理論は TRE という広い概念のごくごく一部の現象を論じている.
- 画像上の位置が本当に正しいかどうかということまではこの計算では出てこない.
- 狭義の TRE であれば，この装置固有の問題として議論できる．これを利用して，その代わりその点を明確にする為に単体 TRE と呼んではどうか.
- 現行の ISO14971 では，機械システムの完全化によって安全を達成しようとする傾向がある．これは困る，と書いておくべき.
- これから細部を詰めて，ガイドライン案とする．その先はメールベースで行うか，もう一度集まるかも含めて再度検討する.

以　上

8.　参考文献

[1] Fitzpatrick J. M., West J. B., Maurer C. R., Jr., Predicting error in rigid-body point-based registration. IEEE Trans Med Imaging, 1998; 17(5):694-702

[2] 菅野 伸彦，西井 孝，三木 秀宣，整形外科領域における新展開．MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 2004; 22(2):74

[3] Wiles Andrew D., Thompson David G., Frantz Donald D., Accuracy assessment and interpretation for optical tracking systems. Medical Imaging 2004, 2004; 421-32

[4] ナビゲーション医療WG，平成17年度　医療機器ガイドライン策定事業　事業報告書 / ナビゲーション医療（手術ロボット）.2006;http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2005/techrep_surgicalrobot_ft2005.pdf

[5] 佐藤 嘉伸，外科手術支援システム研究の現状と将来展望．電子情報通信学会誌，2006; 89(2):144

[6] 佐野 尚樹, 大西 洋, 体幹部定位放射線治療の実施にむけて. 日本放射線技術学会雑誌, 2006; 62(12):1629
[7] 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会, 厚生労働省平岡班体幹部定位放射線治療ガイドライン作成作業部会, 体幹部定位放射線治療ガイドライン. 2006;
[8] 独立行政法人科学技術振興機構(JST)研究開発戦略センター, ディペンダビリティワークショップ報告書. 2006;
[9] 林 基弘, 田村 徳子, 堀 智勝, 本態性三叉神経痛に対するガンマナイフ治療. NEUROLOGICAL SURGERY, 2008; 36(11)

Ｖ－５　ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）

1. 当該技術分野の概要

1.1. 背景と経緯

近年、医療機器技術の進歩は速く、しかも一層の低侵襲化が進んでおり、機器を使用するにあたって熟練を要するものが増えている。このため、医療機器を適正に使用し患者の安全を確保する目的で、新規医療機器の審査において承認条件として所定のトレーニング・講習会を受講した上での使用を求められるケースが出始めている。このような現状に鑑み、平成20年度よりトレーニングシステムに関する開発ワーキンググループ（以下、ＷＧ）として、ナビゲーション医療分野トレーニングシステム開発ＷＧ（本ＷＧ）が発足した。

1.2. ガイドライン作成の目的と方針

平成21年度までに本開発ＷＧが目指す目的は、「医療機器のトレーニングを設計する場合に、どのような内容にすれば良いか」を示す、トレーニング設計方法ガイドラインを提示することである。そこで、まず平成20年度に医療機器に関するトレーニングについての現状調査を行い、翌21年度に具体的な医療機器と対象手技について実際にトレーニングプログラムを設計し、その経験を踏まえてガイドライン化する方針で臨むこととした。

平成20年度の調査研究では、医療機器をナビゲーション関連に限定せず、また新規機器の承認条件としてのトレーニング以外のものについても、広く調査対象とした。また、トレーニングそのものについての研究および医療以外の分野におけるトレーニングの例として航空機パイロットについて調査した。

平成21年度は、昨年度の調査結果を踏まえ、ケーススタディとして、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）「インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト」（以下、インテリプロと称する）にて新規に開発が進められている医療機器より脳神経外科手術を支援する手術ロボットを選び、その機器のトレーニングコース（講習会）を実際に設計・実践し、トレーニング設計のためのガイドラインの考え方を検討した。

なお、本ＷＧは直接対応する審査ＷＧを持たない。医療機器のトレーニングに関する審査ガイドラインの策定は、本ＷＧの結果を受けて後日検討される予定である。

1.3. ケーススタディ

昨年度に決定された方針において、今年度のトレーニング設計対象となるケーススタディの候補として、ナビゲーション医療分野審査ＷＧあるいはNEDOインテリプロにて開発中の機器を想定していた。その中から、以下の理由により、NEDOインテリプロの脳神経外科手術支援ロボットを選定した：

・ある程度開発が進んでおり、プロトタイプの装置が実技講習に利用できること。

・手術ロボットは、製品としての成熟度はまだ低い分野であり、今後のニーズ拡大が見込まれること。
・手術ロボットとして、ある程度の一般性を持つこと。
・講習会を実施するにあたり、知的財産関連の問題がクリアできること。
・本ＷＧへの開発者の協力が得られること。

講習会を設計するにあたっては、インストラクショナルデザイン（Instructional Design、以降 ID と称する）[1-7]の開発ステップに従った。学習者・学習目標分析、コースシラバス設計、講習会テキスト開発、リハーサル、テキスト改訂を経て、実際に講習会を実践し、その過程を踏まえてトレーニング設計のためのガイドラインの考え方を検討した。

＜1. 参考文献＞

[1] 鈴木克明：教材設計マニュアル-独学を支援するために、北大路書房、2002.
[2] リー、オーエンズ（清水康敬監訳）：インストラクショナルデザイン入門、東京電機大学出版局、2003.
[3] ディック、ケアリー、ケアリー（角行之監訳）：はじめてのインストラクショナルデザイン － 米国流標準指導法 Dick＆Carey モデル、ピアソン・エデュケーション、2004.
[4] 島宗理：教師のためのルールブック－インストラクショナルデザイン、米田出版、2004.
[5] ガニェ、ウェイジャー、ゴラス、ケラー（鈴木克明・岩崎信監訳）：インストラクショナルデザインの原理、北大路書房、2007.
[6] 鄭仁星、鈴木克明、久保田賢一：最適モデルによるインストラクショナルデザイン － ブレンド型 e ラーニングの効果的な手法、東京電機大学出版局、2008.
[7] The Learning Federation Project: “Component Roadmap: Instructional Design in Technology-Enabled learning Systems: Using Simulation and Games in Learning”, Federation of American Scientists, 2003.
(URL:http://www.fas.org/programs/ltp/policy_and_publications/roadmaps/_docs/1-%20Instructional%20Design.doc ; Accessed: 2010.03.01)

2. ガイドラインの検討過程

平成 21 年度は、2 回のＴＦ（タスクフォース）委員会、および 2 回の開発ＷＧ/ＴＦ合同委員会を開催し、以下の通り講習会設計プロセス実践および検討を実施した。

2.1. 第 1 回ＴＦ委員会概要

(1) 開催日・場所　　2009 年 10 月 26 日（月）／　名古屋工業大学

(2) 出席者

・ＷＧ委員：藤本 英雄（名古屋工業大学）、若林 俊彦（名古屋大学）

・ＴＦ委員：青木 広宙、荒田 純平、坂口 正道（名古屋工業大学）、梶田 泰一（名古屋大学）

・ＷＧ事務局：山下 樹里（産業技術総合研究所）

(3) 内容

・要求仕様分析（参考資料 B. 1.）： ID の考え方に従った要求仕様分析用フォームに必要事項を記入して行きながら、受講生や講習内容について分析した。

- 受講者：本来は臨床工学技士やコメディカルにも講習が必要だが、今回は脳神経外科医（卒後６年目以降、脳神経外科専門医資格取得者）に限定する。これにより、脳神経外科の手技や症例などは既知として良い。
- 医師は超多忙であるため、予習は期待できず。ハンズオンセミナーで完結すること。
- 講習実施場所（試作機のある名工大になる）、機材（今回は試作機 1 台のみ）、および時間的制約（11/30 午前中のみ）なども分析対象。特に実技では、一人 10 分でも 5 名いれば 50 分かかる（その間、受講生は他の受講生の実技の様子を眺めているだけとなる）ため、実技に使う機械 1 台につき 3〜4 名が限界である。

（黛委員）受講者の一人を指導する形で、説明とお手本と一人目の受講生の実地操作を兼用し、時間を節約している。

・テキスト原案検討：手術ロボット講習会資料（案）（参考資料 B. 2.）に沿って、講習会のテキスト案およびシラバスの設計作業を実施した。

- 写真・図の準備はこれからのものが多い。
- 機器設置について：より細かいステップ分けをしたところ、現在の試作品では、まだ清潔の範囲・ドレープ掛けには対応できていないことが判明。このままでは手術室には持ち込めないので、今回の講習会には含めないこととした。
- ストーリーボード作成用紙への記入例（参考資料 C.）：コンテンツ内容・画像ファイル名等をリストアップするためのフォームで、これに記録することでバージョンアップへの対応が可能となると言う。

・次回：11/13 のリハーサルまでに、資料を名工大より（株）スキルメイトに送り、テキストの形にする。また、メーリングリスト（以下、ML と称する）を使い、オンラインで委員

らの意見を募り、改良する。(参考資料 B. 3.)

2.2. 第2回ＴＦ委員会概要

(1) 開催日・場所　　　2009年11月13日（金）／　名古屋工業大学

(2) 出席者

・ＷＧ委員：浅野 武夫（オリンパス株式会社)、高橋 優三（岐阜大学)、藤本 英雄（名古屋工業大学）

・ＴＦ委員：青木 広宙、荒田 純平、坂口 正道（名古屋工業大学）

・ＷＧ事務局：山下 樹里（産業技術総合研究所）

(3) 内容

・テキスト修正1：講習会テキスト Ver. 1.2 （参考資料 B. 4.）を元に、テキスト内容を改訂した。

- 機器の名称を「手術支援ロボットシステム」とした。この他、マスター／スレーブを「操縦部（術者側)」／「動作部（患者側)」とするなど、言葉の使い方をユーザである医療従事者にとって誤解の無いように決め、統一した。
- 緊急時の定義について：　前回の会合では、ロボット側の原因として停電時が挙がっていたが、停電については UPS を配置すれば対応できるので講習をする必要は無いとの意見が開発者側から出たため、患者の急変のみをリストすることとした。
- 補助者の介在について：　本ロボットは、執刀医（操作卓に座る、手洗いしない）の他に、患者・ロボットの脇に付いて緊急避難操作をする助手（手洗いしている）を要する。開発者はこの他にロボット制御関連オペレータ（メーカーの人間）を配置することを想定していたが、これは立会いに相当するため法的に認められないと指摘された。

・講習会リハーサルの実施:上記の修正を加えたテキストを用いて、リハーサルを実施した。講師役：坂口ＴＦ委員、受講者役：高橋ＷＧ委員。

- 機器の設置説明・実地：　ヘッドフレームへのロボットの取付けをしてみたところ、患者の頭部があると工具（六角レンチ）が入らず着脱できないねじが複数存在することが判明した。また取り付けの説明・実地に予定以上の時間がかかることもわかった。今回の試作品での機器設置方式は完全に変更を要することが明白であり、現状の機器設置方法を講習することは利よりも害が大きいと判断し、機器設置はなされているものと見なして、設置の実地講習は割愛することとした。
- 緊急退避操作：　ロボット本体をヘッドフレームから取り外し、再利用のため清潔を保ったままカートなどに一時仮置きするところまでを、実習内容として予定していた。しかし前述の通り、設置方法がまだ実習できる段階になく、取外し方法も同様に完全に変更が必要であることが判明したため、今回の講習での緊急退避操作は、取付けねじの一部を緩めてロボットを外側へ倒すだけの操作とした。この「外側へ倒す」動作だけは、

ロボットの取付け方法が改良されても、現在と同じ形で残る操作であると考えられるからである。

- ロボット操作の応用（吸引操作）説明・実地：　赤いゼリーの上にばらまかれた金属ワッシャの、中央の穴に吸引管の先端を入れて吸引操作するタスクを実施した。本番では、練習用のタスクを用意する。

・テキスト修正 2：リハーサル後に、再度テキスト内容を検討した。

- テキストの内容が、講師の読み上げテキスト原稿になっており、やや冗長な印象。
- 講習すべき内容：現場で実際に手術に使用する各段階をひととおり網羅すればよい。消毒、運搬、設置、手術操作時の操作方法、取外し、メンテナンスの基本。
- 取り扱い説明書・添付文書と講習会テキストとの違い：　取説は詳細で量が多く、現場で参照されることはあまり期待できない。添付文書にも、操作方法などを記載する必要があるので、内容的には講習会テキストと重なる部分がある。しかし、取説や添付文書の文章による説明だけでは実際の操作の習得は難しいので、講習会が必要になる。講習会テキストは、ユーザである医療従事者が、実際に手術室で使用する場合のステップに沿った形で、簡潔にわかりやすく、手順と重要事項を説明する。取説の参照箇所へのインデックスとなる。今回、ロボットの試作品についてはまだ取説ができていないため、どう切り分けるのかが難しく感じられるかもしれない。しかし、「取説に書いてあるから講習会が不要」ということにはならない場合を、このＷＧで対象としている。

・次回（講習会本番）までに、ML 上でテキストを改訂する。

2.3. 第 1 回ＷＧ／第 3 回ＴＦ合同委員会概要

(1) 開催日・場所　　　2009 年 11 月 30 日（月）／　名古屋工業大学

(2) 出席者

・ＷＧ委員：浅野 武夫（オリンパス株式会社）、高橋 優三（岐阜大学）、寺田 尚史（三菱プレシジョン株式会社）、友田 幸一（関西医科大学）、藤本 英雄（名古屋工業大学）、黛 成彦（テルモ株式会社）、若林 俊彦（名古屋大学）

・ＴＦ委員：青木 広宙（名古屋工業大学）、荒田 純平（名古屋工業大学）、梶田 泰一（名古屋大学）、坂口 正道（名古屋工業大学）、藤井 正純（名古屋大学）

・経済産業省：吉野 正人

・ＷＧ事務局：山下 樹里（産業技術総合研究所）

・オブザーバ：水上 良明（医薬品医療機器総合機構）

(3) 内容

A. 午前：講習会の実施

テキスト Ver. 3.33（参考資料 B. 5.）を使用して、手術支援ロボット操作講習会を実施した。

講師役：坂口ＴＦ委員、受講生：名古屋大学脳神経外科の若手医師 3 名（日本脳神経外科学

会専門医)。

・講習会の実施中、WG／TF委員は見学のみ、質問・意見は講習会終了後とした。

・実施時間:途中、ロボットの準備が予定5分のところ20分程度かかった以外は、ほぼ予定通り進行した。このロボット準備時間に、別室にて待機中の受講生にインタビューを実施した(参考資料 B. 6.)。

・講習会後に、受講生にアンケートを実施し、その場で回収した。(参考資料 B. 6.)

・講習会後に、再度、受講生にインタビューを実施し、主にロボットそのものについてのコメントを得た。

- 立体視がうまく見えなかった。(立体内視鏡の想定している対象物への距離と、今回のロボットが操作する距離が異なるため。)後方のプロジェクションモニタに出ていた単眼視の映像を参考にしていた受講者もあった。対象物に吸引管の先端が当たったかどうかを知るためには立体視が必要。(ロボットには、最終的には触覚フィードバックも装備される予定。)
- いつもは、内視鏡は固定して術具を動かすが、今回は内視鏡が動くので不思議な感じだった。慣れだと思う。
- 吸引:普段は、表面を触って移動しながら吸引する。また、自分の手元で吸引量を調整する。

このロボットでは、吸引管の先端を表面に押し付けるが、組織に先端を押し込みたくない。また、血液など液体を吸引する場合、対象物に触っても反力は無いので、触覚フィードバックが実装されても視覚に頼る場面は残る。

- 安全に避難する場面で、臨床面からの説明が少ない。本来であれば、脳の表面より深いところから引き出して、はずす、という動作になるはず。

B. 午後:討議

・経済産業省 医療・福祉機器産業室 吉野氏より挨拶があり、本WGの重要性と今年度報告書でガイドライン化にめどをつけることを期待する旨、お話があった。

・午前中に実施した講習会を受けて、手術ロボットなど先端医療機器のトレーニング設計について討議した。

- 10分間の実習で、ロボットの操作は概ねできるようになっていた。
- 吸引操作の質(深さのコントロール、取り残しの有無、取り過ぎの防止)についてはまだ問題有り。練習が必要。立体視の改善が前提。
- 不具合の想定と対処方法について、どこまで考えるべきか?: ISO 14971(JIS-T-14971)に基づき、想定可能な不具合をすべてリストアップする。(「想定外」の存在は不可避。)講習会の時間的制約により、そのすべての実習はできない。メーカーがトレーニングに期待するのは、機械の側で担保できないことをトレーニングでカバーすること。

- 機器開発のどのタイミングで講習会を設計すべきか？:　治験に入る前にはできていなければならない。
- 医療機器のトレーニングと、他の機器（家電製品など）との相違点は何か？:　患者安全が第一である点。他の機器では、使用者や機器そのものの安全まで。
- トラブルシューティング（機器側の不具合に起因する）と緊急対応（患者側の要因）への対応内容は、同じで良い。
- 緊急避難方法だけでなく、応用が利くように、現象の機序・原理を書いておくべきである。

2.4. 第2回ＷＧ／第4回ＴＦ合同委員会概要

(1) 開催日・場所　　　2010年01月13日（水）／　名古屋工業大学

(2) 出席者

・ＷＧ委員：浅野 武夫（オリンパス株式会社）、高橋 優三（岐阜大学）、寺田 尚史（三菱プレシジョン株式会社）、友田 幸一（関西医科大学）、藤本 英雄（名古屋工業大学）、若林 俊彦（名古屋大学）

・ＴＦ委員：青木 広宙（名古屋工業大学）、荒田 純平（名古屋工業大学）、梶田 泰一（名古屋大学）、坂口 正道（名古屋工業大学）、藤井 正純（名古屋大学）

・経済産業省：吉野 正人

・ＷＧ事務局：山下 樹里（産業技術総合研究所）、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(3) 内容

・手術支援ロボット操作講習会テキストの確認、修正:　下記の討議内容を反映して、Ver. 4.1（参考資料 A.）とした。

- タイトル:「基本操作」を入れる。第二段階の講習会と区別するため。
- 緊急退避「機構」:緊急退避専用のハードウェアがある訳ではないので、「操作手順」とする。

普段と同じ手順にしておいた方が、間違えにくい。

- （石原委員）テキスト開発のプロセスに、テキスト内容が膨大になりすぎないよう歯止めをかけるプロセスを入れ込んでおくべき。批判的なアンケートを実施、定期的にカリキュラムを改訂する、などによる。

・平成21年度報告書案検討:　事務局が用意した案に基づいて討議した。

- 構成:　案の通りで了承。
- 用語の定義を最初に行う。
- トレーニング設計を実施する時期の図:　より詳細に検討。（検討結果をまとめたものを 3. C. (2) に示す。）
- 次年度の方針:　今回作成したトレーニングシラバス／テキストの内容は、現在の手術

ロボットのプロトタイプに非常に引きずられている。現状のプロトタイプから離れて、機器の最終型を想定し、トレーニングの本質として何が必要かを考える。講習会シラバスのひな形として使えるものを作る。コストに関しては企業が検討するので、ガイドラインは不要。第２段階のトレーニングに踏み込めるかどうかは不明。より審査に近づけた内容とするため、審査に明るい委員の参加を求める。

3. 平成 21 年度検討結果「医療機器トレーニング設計開発ガイドラインの考え方」

A. 目的

(1) 目的

「医療機器トレーニング設計開発ガイドラインの考え方」(以下、本案)は、医療機器のトレーニングコース設計開発過程の迅速化を図るための、基本的な考え方を示したものである。

[解説]

本案では、先端医療機器、特に治療機器のトレーニングシステムに関する提案と、その中で特に、将来、薬事法承認申請に関わって来る可能性がある、機器の使用方法に関するトレーニングコースの設計開発の考え方について、現段階での検討結果を述べる。本案に沿った機器開発により、医療側と工学側の相互理解を促進し、開発の効率化と医療現場へのスムーズな導入に資することを期待する。

医療機器のトレーニングに関する審査ガイドラインの策定は、本ＷＧの結果を受けて後日検討される予定である。従って、本案は、薬事法上の承認基準のように、本案に適合することで承認等を約束するものではない。また、設計開発されたトレーニングコースが本案に適合することで、即その有効性を保証するものではない。本案が対象としている「トレーニング」は、教育・工学・医学など多数の領域にまたがった研究途上の分野であり、諸外国にも類似のガイドラインや規定類は見当たらない。すなわち本案そのものも未だ研究の対象であり、逐次改訂されていくものである。

(2) 想定する利用者

本案の利用者として想定されるのは、医療機器の製品化を企画する研究開発者(企業・大学・医療機関・その他の研究機関等において、研究開発に携わる者)、医療機器の販売を企画する者、大学や医療機関等における医療従事者(医師)および被験者試験を実施するための審査を行う倫理審査委員会関係者である。

[解説]

・開発・製造販売者：本案は、既存企業はむろん、新規参入(他業種、大学等)の促進を期待して作成されている。

・倫理委員会関係者：開発の過程で、臨床研究や治験を実施する場合、倫理審査を通す必要がある。その委員に理解を深めていただくためにも、本案の活用を期待する。

(3) 本案の適用が想定される医療機器

低侵襲先端治療機器で、安全に使用するための操作方法が複雑で、その習得に時間と実地研修を要するもの。

[解説]

トレーニングを設計する基本的な考え方は、機器使用時の不適切な操作によって重大な有害事象が発生しないことを担保することである。機器設計において最大限の対策を講じてもなお残る、その機器に特有の動作特性や、従来とは異なる概念に基づく操作方法などの安全性を、使用者のトレーニングにより確保しようとするものである。決して、機器の不備を使用者のトレーニングによりカバーするものではない。

B. 用語の定義

・課程終了コース：技能レベルなどの認定テストは含まない、講習会を履修したことをもって修了とする講習会。

・資格認定コース：指導者がチェックリストなど何らかの評価指標により認定テストを実施するものを、達成度認証と言う。学会による技術認定制度など、資格認定コースを指す。

・屋根瓦方式：主に医療現場で、直近（１ ～２年上級）の先輩が後輩を指導する教え方を指す。利点として、年長の指導医は既に忘れてしまっている「初心者は何がわからないか」を、記憶の新しい１年上の先輩はよく理解できること、また先輩自身も人に教えることで自分の理解が深まること、指導医の負担軽減につながること、が挙げられる。しかし、教えることが不得手な人もあるため、教える内容にばらつきが出る可能性がある。

・インストラクターとファシリテーター：トレーニングコース（講習会）において、受講者を指導する方法は二つのタイプに分けることができる。インストラクターは講師であり、講義・解説により受講者に教える。ファシリテーターは、受講者の傍らに居て、研修中の事実の確認・批評を含まない分析・受講者への問いかけ・討論を通じて、受講者の良い振舞を強化しつつ、受講者の気づきと振り返りを促し間違いに気づかせる[1]。

C. 医療機器のトレーニングとは

(1) トレーニングの種類と範囲

本案では、医療機器トレーニングのコース（講習会）を 3 つの段階に分けて考えることを提案する。 ・第一段階： 機器の安全な使用方法を習得するための基礎を学ぶ段階。実施主体は機器の製造・販売者。コースタイプは課程終了型で、認定テストは必須ではない。インストラクターによる指導。

・第二段階： 機器を使いこなし、手技をスキルアップする段階。実施主体は医療従事者、学会。技術認定など、達成度認証による資格認定のコースである。インストラクターによる指導。

・第三段階： 臨床現場でのさらなるスキルアップ。実施主体は上記第二段階までを受講した医療従事者。医療現場で機器を使用した指導を行う。インストラクターおよびファシリテーターによる指導。

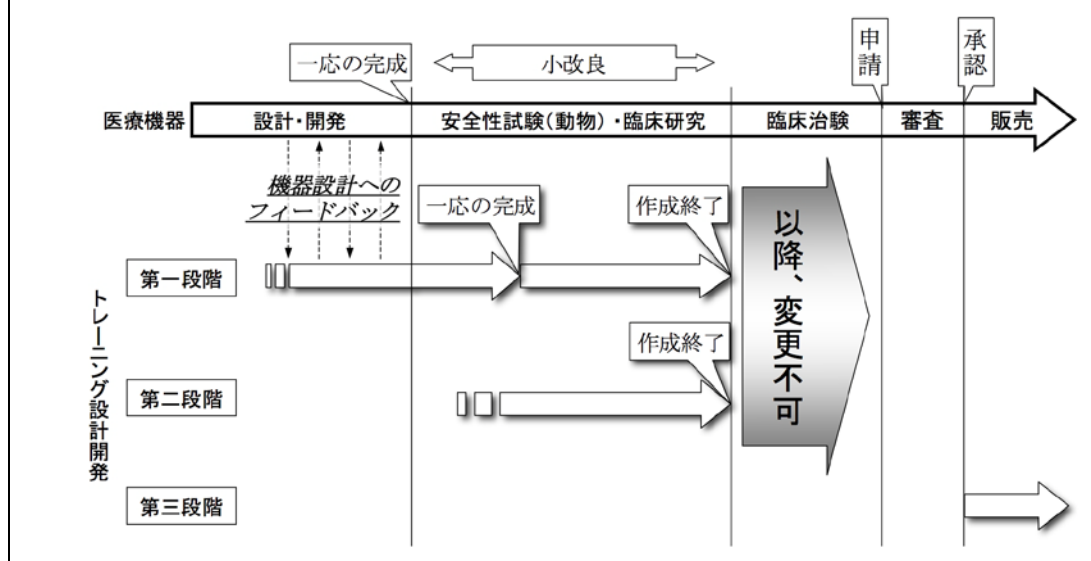
[解説]

・手術機器は、何らかの手技の実施を念頭に置いて開発されるため、手技の習得を完全に分離して考えることは難しい。トレーニングとしては、機器のセットアップなど基本的な使用方法のトレーニングと、機器を使いこなすための手技のトレーニングの両方が必要である。

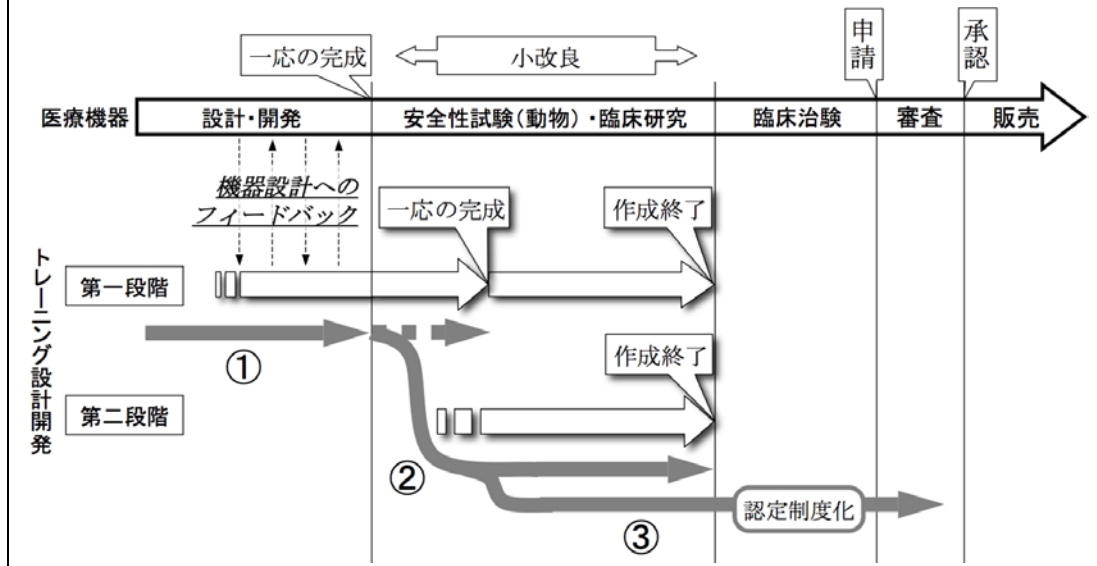
・学会による技術認定等、医療機器関連のトレーニングに関する現状調査は、平成20年度の本WG報告書を参照されたい。

・平成20年度厚生労働科学研究費報告「外科系医療技術修練の在り方に関する研究」[2] では、各分野での研修手段（模型・動物・献体・OJT）の面から研修実施状況と適合性を調査し、分野ごと・手技ごとに指導方法を定めることを提言している。上記の分類に当てはめれば、第一段階では模型、第二段階では動物・献体・OJT、第三段階が動物・OJTとなると考えられる。なお、各医療機関によっては、現在でも独自の資格付与制度を設けているところもある[3]。

(2) 医療機器およびトレーニングコース設計開発者の役割と設計する時期

新規医療機器の開発過程とトレーニングコース設計の時期との関係を、下図に示す。トレーニングを設計開発できるのは、機器が臨床治験に入る前までである。

［解説］
・将来、機器の審査にトレーニングの内容が求められる場合、あるいは臨床治験や審査を効率化するためにトレーニング内容を承認時に申請書に添付する場合、臨床治験開始前までには第一段階と第二段階のトレーニングコースと教材が完成していなければならない。（現在は、トレーニングは薬事法上承認時に添付を要する事項ではないため、そのような制限は無い。しかし、実際に臨床治験に参加する医師のスキルレベルをトレーニングにより揃えるのであれば、臨床治験前にトレーニング内容が決まっている必要がある。）
・第一段階のトレーニングコース設計時期：医療機器設計のなるべく初期段階から、トレーニングを想定して開発を進めることが望ましい。遅くとも、機器の設計内容が固まった時点で、トレーニング設計を開始する必要がある。設計したトレーニング講習会を複数回実施してトレーニングの内容を改訂し、機器設計にもフィードバックする。安全性試験・臨床研究の初期段階までには、トレーニングプログラムを一応完成させる。臨床研究中にも、機器の小改良とトレーニング内容とは相互にフィードバックして完成度を高め、臨床治験に入る前に開発を終える。
・第二段階のトレーニングコース設計時期：医療機器の設計・開発の終了後、臨床治験に入る前までの安全性試験・臨床研究の時期に設計開発を実施する。市販版とほぼ同レベルの試作機を動物あるいは医療現場にて使用し、その機器を使った手技を開発してスキルを向上しつつ、臨床で必要なスキルレベルを見極め、トレーニング内容と技能レベル認定基準を作成する。機器の小改良とトレーニング内容とを互いにフィードバックして完成度を高める点では第一段階のトレーニング設計と同様である。
・第三段階のトレーニングコース：機器の承認後に、医療現場で OJT 形式で実施される。コース設計開発というよりは、従来機器と同様に、屋根瓦方式のマンツーマンによる指導となると想定される。受講者は上記第二段階までを修了した資格認定医療従事者である。具体的には、既に機器を導入している病院に院内外から受講者を集めるケース、新規に機器を導入した病院に講師役が呼ばれるケース、実際に機器を備えた手術室設備を備えた研修施設に講師と受講生を集めるケース、などがあり得る。
・市販後のトレーニング内容の改良：既に述べた通り、現在はトレーニング内容を申請時に記載する必要は無いため、その改良は変更の届け出無しで修正が可能である。現状で、トレーニング内容を申請書の一部として承認申請した場合は、トレーニング内容の修正には変更の申請を要する。将来、臨床治験・審査の効率化を図るために申請時にトレーニング内容を記載する場合も、市販後に、臨床治験の結果に影響するような変更を行う場合は変更の申請が必要となると考えられる。それ以外の軽微な修正であれば、機器の改良・追加と同時に見直すことになろう。

(3) 医療従事者の役割

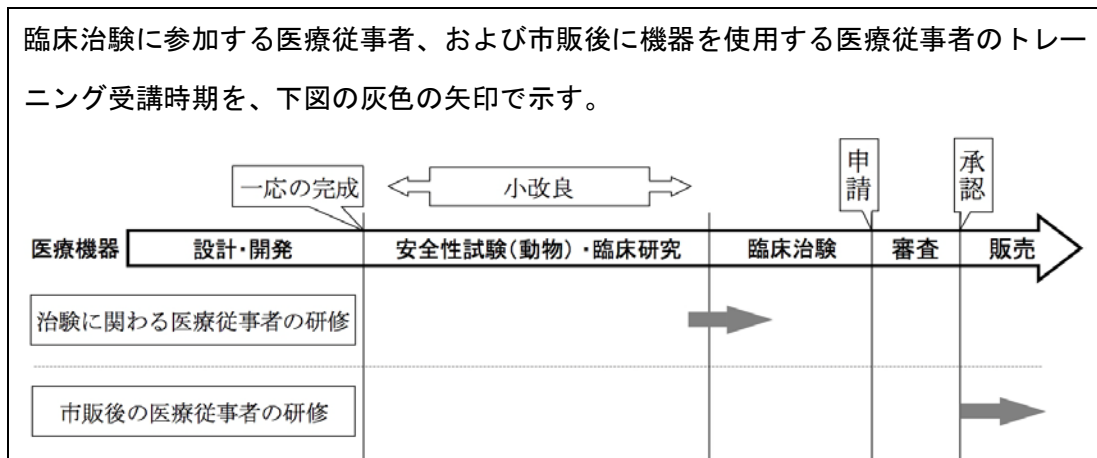
医療機器とそのトレーニングコース設計開発者となる医療従事者の役割を、下図の灰色の矢印で示す。

[解説]

・第一段階のトレーニング設計：機器の設計・開発初期段階からトレーニングの設計を念頭に置く（図中①）。特に新規参入企業の場合は、医療現場特有の概念を工学側担当者に十分理解してもらえるよう、また工学側の専門用語を医療従事者に誤解無く伝わるよう言い換えるなど、用語の統一も含めて意思疎通を十分に図る[4]。機器承認後は製造販売業者が主体となってコースを実施するため、医療従事者以外の講師でもインストラクターが勤まるようになっている必要がある。

・第二段階のトレーニング設計：臨床研究の開始と共に、医療従事者自身のスキルをアップしつつ、第二段階のトレーニングコースを設計開発する（図中②）。この段階のトレーニングコースは医療従事者自身が主体となって実施するので、講師側の研修用コースも用意することが求められる可能性がある。さらに必要であれば、機器の承認までに、関連学会によるトレーニングコースの承認、あるいは技能認定制度を整備し、認定医の資格基準を明確にする（図中③）。言うまでもなく、自身らが最初の認定取得者となる。

・第三段階：臨床研究期間以降、経験を積むことで、OJT の指導能力も身につける（図中③）。

(3) 臨床治験時／市販後の医療従事者のトレーニング

臨床治験に参加する医療従事者、および市販後に機器を使用する医療従事者のトレーニング受講時期を、下図の灰色の矢印で示す。

[解説]

・臨床治験から参加する医療従事者へのトレーニング：治験において機器の治療効果を十分に発揮するためには、機器を使用する医療従事者のスキルがある程度以上の水準を満たしている必要がある。習熟度がばらついていると、機器の治療効果を測っているのか、手技のレベルを測っているのかわからなくなってしまう。医療従事者の習熟度と技能水準をコントロールするため、治験に参加する医療従事者は、第一段階と第二段階のトレーニングコースを受講し、機器に習熟した後、第三段階に相当する指導を資格認定医療従事者より受ける必要がある。

・市販後の医療従事者のトレーニング：機器を使用する前に、第一段階と第二段階のトレーニングコースを受講する。実際には、第一段階と第二段階の内容を１回の講習会で実施する方が現実的となる場合もあり得る。その後、第三段階の指導を受けつつ機器を臨床で使用する。

D. 第１段階のトレーニングコース設計方針

細かい検討項目は参考資料 B. 1. を参照されたい。ここでは医療機器に特有の項目について述べる。

(1) 機器審査に関わるトレーニングの段階

機器審査において必要となる可能性があるのは、第一段階および第二段階のトレーニングコースである。

[解説]

・第一段階のトレーニングコースは必須である。また、将来、第二段階のトレーニングコー

ス受講・認定により機器使用者のスキルレベルを担保することで、治験や審査の加速を図る場合には、承認条件として必須となると考えられる。
・現在、承認条件として講習会の実施が義務づけられている既存医療機器の例（平成 20 年度本ＷＧ報告書参照）での講習は、おおむね課程修了型の第一段階のものである。現在、PMDA は明示的には求めていないが、審査を受ける企業側としては強く求められている印象のある事柄として、具体的な研修プログラムの提出および、審査終了時までにそのプログラムについて適切な学会の承認を取り付けることが挙げられる。

(2) 本案が対象とするトレーニングの段階

本案では、このうち第一段階のトレーニングコース設計を対象とする。

[解説]
・平成 21 年度は、非常に限定された形ではあるが、参考資料に示す第一段階の講習会を設計、実施した。本案は、その経験に基づいている。
・第二段階については、今後の検討課題である。

(3) トレーニングの目標

第一段階のトレーニングの目的は、患者の安全を確保するための機器の適正な使用方法を習得することである。そのためには、トレーニングコースに以下の内容が含まれていなければならない。 ・この機器を使ってできることと、できないことを、具体的に示すこと。 ・手術室での使用を想定した、一連の手順の流れを具体的に示すこと。 ・機器を使用した際に起こりうるリスクと、その安全な対処方法（緊急退避方法など）を、具体的に示すこと。

[解説]
・機器を適正に使用するためには、機器の設計開発者の意図することが、正確にユーザである医療従事者に伝わらなければならない。そのためには、その機器の使用が想定される場面、適応、禁忌、使用方法を、具体的に示す必要がある。
・手術室でその機器を使用する一連の流れとは、参考資料 A. 図 12 に示すような、機器の消毒状態での搬入→設置→起動→基本的な操作（器具交換等を含む）→停止→撤去→消毒、緊急時の対処方法（コンバージョンのための退避など）、一時退避と再使用、などを指す。
・清潔範囲、およびそれを継続維持できる設置・交換・退避方法の明示は、特に重要である。
・機器使用上のリスクとその対処方法は、JIS T 14971:2003 (ISO 14971:2000)「医療機器 －リスクマネジメントの医療機器への適応」により、想定される可能な限りの場合が取扱説明

書に列挙される[5]。文章で書かれたものを読むだけではその操作を確実に実行することが無理である場合、実技を伴う講習会を実施する必要がある。
・機器使用上想定されるリスクの種類は膨大な数になる。トレーニングには時間の制限があるため、それらの中でも、手術室で起こりうる重篤なものから対応することになる。ここで、リスクの発生原因・メカニズムと対処法については、表面的な現象を列挙するのみにとどまらず、原理的な説明をすべきである。これは、リスクの発生機序に付いて深い理解をもたらし、未経験の事態に対しても対処できる能力を育てるためである。
・機器使用中に起こりうる想定外の事態には、以下の２種類がある。

① 機器側の原因で、機器が想定外の動作をするなどのリスクが生じた場合
② 予期せぬ出血など患者側の状態変化により、機器の使用を中止すべきであると医師が判断した場合

いずれの場合についても、リスクコントロールの方法としては、機器使用を中止して退避し代替治療法に切り替えること（コンバージョン）が有効である。従って、トレーニングコースには、安全に機器使用を中止して撤去する「緊急退避」の手順の習得が含まれていなければならない。
〈注〉
・機器の操作は、医療従事者のみで行えるよう設計されていなければならない。手術への製造販売業者の立会いは、法的に制限されているためである[6]。例えば、新規に納入した医療機器を適正使用するための立会いは、1 手技／1 診療科につき 4 回まで（かつ 4 ヶ月以内）が限度であり、実施状況を「立会い実施確認書」に記録する必要がある。

(4) 受講者について

トレーニングコースは、受講者により、またそのレベルにより、複数の種類を用意する必要がある。受講者の種類として、医師／看護師／臨床工学技師などがある。職種別の講習の他に、手術室のチームとしての研修が必要となることもある。

［解説］
・あらかじめ、標準的な機器操作上の役割分担を、具体的に決めておかなければならない。
・各自の分担部分だけを知っていれば良いわけではなく、特に医師（術者）は、他の職種が担当する内容も知っておく必要がある。
・受講者のレベルを揃えるためには、学会の認定制度などを活用する。参考資料 A. の例では、日本脳神経外科学会専門医認定取得者とした。先端医療機器であるので、ベテランで技術レベルの高いユーザを対象とすることを仮定しても良い。
・新規参入開発者の場合は特に、関連学会・研究会等で実施されているハンズオンセミナーなどに積極的に参加して、医療機器の講習会の様子をまず調査し、それらの講義内容・密度・テキスト[7-10]等教材を踏まえた上で、コースを設計すべきである。

・事前の予習：医療従事者は非常に多忙であるため、予習の時間を取ってもらうことはまず期待できないと考えて良く、コース内で完結することが望ましい。
・フィードバック：コース終了までに、受講生の様子を記録したビデオを見せるなどして、本人が自分の講習内容を振り返り、気づきを促す機会を設けると効果的である。
・事後の復習、参照：持ち帰って後で参照するための、ある程度詳細な資料（テキストなど）を用意することは有効であると考えられる。大部分で医療現場ではあまり参照されることが無いと言われる取扱説明書の参照箇所を記載するなど、講習会テキスト等にハンドブックとしての機能を持たせることができる。

E. 内容の改善と簡潔さを維持するために

> トレーニングコースの内容が冗長・膨大になることを防ぐために、受講者へのアンケート等により、常に内容を精査し、極力簡潔な内容とするための努力が必要である。ガイドラインについても、定期的に現場で役立つものとなっているかどうかを検証し、内容を改訂する仕組みを整える必要がある。

[解説]
・トレーニングコース内容やガイドラインに限らず、「念のため」に細かい項目を列挙し始めると内容が膨大になり、情報過多となって結局は参照されない、あるいは必要な時に必要な情報が引き出せない、あるいは手続きが煩雑になり過ぎて現場で実施することが不可能である、といった事態に陥りがちである。これを防ぐため、冗長さを排除し、テキストが操作マニュアル化していないかどうかをチェックする機構をあらかじめ組み込んでおくべきである。

・一例として、ガイドラインに準拠したトレーニングの受講者に対するアンケートの文例を下記に示す。

> トレーニングコース品質改善のための調査　　Ver. X.X
>
> 本日（________年____月____日）受講なさったトレーニングコースの品質改善と簡略化のため、ぜひ、忌憚の無いご意見をお聞かせ下さい。
>
> [問い 1] この分野の専門家である受講者にとって、大変役立ったと感じられた点はありましたか？　ございましたら、その内容と、理由をお書き下さい。（複数回答可）
>
> ・役立ったと感じられた点：
>
> ・その理由：
>
> [問い 2] この分野の専門家にとって、もっと詳しい説明が欲しいと思われた点はあ

りましたか？ ございましたら、その内容と、理由をご記入下さい。(複数回答可)

・より詳しい説明が必要と感じられた点：

・その理由：

[問い3] コースに、冗長あるいは無駄と思われる内容がありましたか？ ございましたら、その内容と、理由をご記入下さい。(複数回答可)

・冗長・無駄と感じられた点：

・その理由：

[問い4] さらに上級コースを設定するとしたら、どのような内容を受講なさりたいとお考えですか？ 具体的にお聞かせ下さい。

[問い5] その他、講習やテキストの内容、医療機器システムの機能や仕様について、お気づきの点がございましたらお教え下さい。何でも結構です。

上記にご回答いただいた内容について、さらに詳しくお話を伺うことがございますので、お差し支えなければ、お名前・ご連絡先をご記入いただければ幸いです。(必須ではありません。)

・お名前：

・ご連絡先：

－ 電子メールアドレス ：

－ お電話番号 ：

以上、ご協力ありがとうございました。

＜3. 参考文献＞

[1] Barbara Steinwachs: How to Facilitate a Debriefing, Simulation & Gaming, Vol. 23, No. 2, pp. 186-195, 1992.

[2] 研究代表者 近藤 哲：外科系医療技術修練の在り方に関する研究、厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 地域医療基盤開発推進研究事業 平成 20 年度報告書、2009. (厚生労働科学研究成果データベース 文献番号 200835058A； http://mhlWGrants.niph.go.jp/) (Accessed: 2010.01.31)

[3] 吉田和彦、臼井信夫：外科系医師に対する credentialing/prigileging (信任／資格付与)制度の導入、日本腹部救急医学会雑誌、Vol. 25, No. 6, pp. 747-752, 2006.

[4] 国立国語研究所「病院の言葉」委員会: 病院の言葉を分かりやすく ー工夫の提案ー、勁草書房、2009. (http://www.kokken.go.jp/byoin/) (Accessed 2010.01.31)
[5] 経済産業省、ナビゲーション医療分野(ナビゲーション医療分野共通部分)開発ガイドライン 2008 、 2008. (http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/downloadfiles/200806-3.pdf)(Accessed: 2010.01.31)
[6] 医療機器業公正取引協議会:医療機器業公正競争規約集、医療機器業公正取引協議会、2009. (http://www.jftc-mdi.jp/img/iryou_pdf/kiyaku_200906.pdf) (Accessed 2010.01.31)
[7] 橋爪監修、小西・岡崎・田上編:「安全な内視鏡外科手術のための基本手技トレーニング」、大道学館出版部、2005.
[8] 石原・上川・三木編:「神経内視鏡手術アトラス」、医学書院、2006.
[9] 小越 和栄:消化器内視鏡リスクマネージメント、医学書院、2008.
[10] 日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会、日本人工臓器学会、日本体外循環技術医学会、日本医療器材工業会:人工心肺装置の標準的接続方法およびそれに応じた安全教育等に関するガイドライン、2008.

4. まとめと今後の方針

4.1. 平成 21 年度のまとめ

・ケーススタディとして、NEDO インテリプロで開発中の脳神経外科手術支援ロボットを対象に、機器の基本的な使用方法についてのトレーニングコースを設計し、若手脳神経外科医 3 名を受講生として講習会を実施した。この講習会は、実習に使用した機器プロトタイプの機能面での制約、およびコース設計の時間的な制約により、講習会の内容として必須の項目である清潔操作や設置・撤去方法などが未実装であったものの、操作の習得では一応の成功を見た。

・ケーススタディの経験を踏まえ、「医療機器トレーニング設計開発ガイドラインの考え方」を検討し、提案した。

・ケーススタディの経験から、講習会の設計・実施により、開発中の機器そのものの仕様への非常に良いフィードバックが得られることがわかった。また、講習会設計・運営を含むトレーニングシステムの構築には、多大な労力が必要であることがわかった。個々の医療機器製造販売業者、特に新規参入企業が、個々にトレーニング設計のノウハウを蓄積するのは負担が大きい。従って、本事業による設計例の蓄積・公開とそのガイドライン化は、新規医療機器開発の促進に大いに資すると考えられる。

4.2. 今後の方針

研修設計の指針となる、トレーニング設計のためのガイドラインを継続して作成する。医療機器の承認条件として講習会等の受講を義務付ける場合についての判断基準は現状では明確ではないが、基本的な考え方は、機器使用時の不適切な操作によって重大な有害事象が発生しないことを担保することである。そこで次年度は、ガイドライン策定のため、手術支援ロボットについて講習会シラバスのひな形を作成する。今年度作成したものは、ケーススタディで採り上げた手術支援ロボットのプロトタイプに実装されていない部分についは講習会の内容にも盛り込まれておらず、不完全である。そこで、プロトタイプの実装を離れて最終製品を想定して講習会の内容を充実させ、手術支援ロボット開発において参考にできる講習会シラバスのひな形として完成させる。また、そのシラバスひな形をもとに、トレーニング設計のガイドライン化を検討する。

次年度以降の検討課題としては、新規医療機器を用いた手技研修に関する第二段階のトレーニング（3.C.(1) 参照）の設計指針ガイドラインの策定、研修手段としてのシミュレータの妥当性評価方法やグレード設定方法のあり方と研修への利用方針のガイドライン化、および治験等の審査の条件として利用可能とするための合理的根拠の提示方法などがある。

Ｖ－６ テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

１．当該技術分野の概要と事業の意義

1.1 「テーラーメイド医療用診断機器」ガイドライン事業の目的

２００３年にヒトゲノム計画が終了しヒトゲノムＤＮＡ塩基配列の約９９％が決定された。その結果、現在までに約２８０００の遺伝子が国際ヒトゲノム機構（ＨＵＧＯ）のデータベースに登録されている。また、ヒトゲノムには約３００万個の一塩基多型があると試算されており、遺伝子の発現や機能を制御しているものも見つかってきている。さらに、コピー数多型（ＣＮＶ）やマイクロＲＮＡなどの新たなゲノムの機能も見つかってきており、がんなどの病気との関係も議論されている。このように、ゲノムや遺伝子と個人識別、個体差、あるいは病歴や体質などとの関係の解明が学術的に進んできており、それらの個人のゲノム／遺伝子情報をもとに診断や治療を行うテーラーメイド医療の進歩も著しい。本事業はそのようなテーラーメイド医療を支援する医療機器に関する開発ガイドラインを策定する事業である。ＤＮＡチップはテーラーメイド医療用診断機器として最も開発が進んでいる機器のひとつであり、バイオチップも含めた市場は、２０１０年までに全世界で４０億ドルに達すると予想されている。

診断用ＤＮＡチップとしては、２００４年にロッシュモレキュラーダイアグノスティックス（ロッシュ）社が遺伝子多型判定をもとにした薬剤代謝能を診断するＤＮＡチップ（AmpliChip CYP450）について米国ＦＤＡ（アメリカ食品医薬品局）の承認を得たのが最初であり、その後、２００７年（平成１９年）年２月に米国ＦＤＡにより Agendia 社の乳癌転移リスク評価のためのＤＮＡチップ（商品名：MammaPrint）がＩＶＤＭＩＡ（In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay：体外診断用複数指標測定法）として初めて承認された。我が国においても、２００７年２月にロッシュ社が厚生労働省に AmpliChip CYP450 の製造販売承認申請を行ない、２００９年年５月に承認を得た。さらに、第一化学薬品、東芝、東芝ホクト電子は、共同で２００７年５月にヒトパピローマウイルスを型判別するＤＮＡチップ（クリニチップＨＰＶ）の承認申請を行い、２００９年７月に承認を得た。このように、診断用ＤＮＡチップの開発と薬事申請が国内外で加速化している。一方で、診断用ＤＮＡチップの精度保証を高めるために、ＤＮＡチップ（ＤＮＡマイクロアレイ）の品質管理を標準化する動きが進み、米国では５１の大学・企業などからなるマイクロアレイ品質管理（ＭＡＱＣ）コンソーシアムが２００５年に設立され、２００６年９月にフェーズⅠの報告が Nature biotechnology 誌に掲載された。我が国でも標準化の必要性が高まり、２００７年１０月にバイオチップコンソーシアムが設立され、診断用ＤＮＡチップの標準化が進んでいる。

一方で、遺伝子診断のための臨床検体（いわゆるプレアナリシス）の標準化が進んできており、ＯＥＣＤによるガイドラインがつくられ（２００７年５月）、国際標準化機構（ＩＳＯ）の第２１２技術委員会（ＴＣ２１２）においても遺伝子検査の標準化が議論され、ＤＮＡチップを取り巻く環境も大きく変化しようとしている。２００９年１月には、ＤＮＡチップのＭＡＱＣコンソーシアムに相当する、遺伝子診断のための臨床検体の標準化を進めるプロジェクトＳＰＩＤＩＡが欧州共同体（ＥＵ）で始まった（「1.2.6 遺伝子診断のための検体管理の標準化動向」項参照）。このように、遺伝子検査とその検体管理の両方について標準化が加速化している。

本「テーラーメイド医療用診断機器」事業は、第４回次世代医療機器開発ガイドライン検討委員会（経済産業省）と次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）において新たな検討分野として追加され、平成１８年度より事業を開始した。

本事業の目的は以下のように要約できる。

（１） 迅速な審査を可能とする審査ガイドライン（ガイダンスなども含む）に対して、技術情報、評価方法、評価物質などを提供する。

（２） 円滑な開発や承認申請を可能とする手引き（手引き書、解説書）を提示し、必要に応じてＪＩＳ提案、基準物質や試験方法を提案して手引き書に加味する。

（３）企業における開発の指針になるような開発ガイドラインを策定する。

平成１８年度には、各学会、企業、大学や公的研究機関などに所属する合計７名からなる開発ＷＧ委員会を組織し、開発ガイドラインの策定を行ない、平成１９年５月に「テーラーメイド医療用診断機器（ＤＮＡチップ）開発ガイドライン２００７−遺伝子型（ジェノタイピング）検定用ＤＮＡチップに関して−」（「参考資料」参照）として公表した。

平成１９年度は、開発ガイドラインをさらに企業にとって利用しやすくするために、標準仕様書（ＴＳ）原案の作成を検討した。大学、国立研究機関、企業並びに経済産業省関連部所及び標準関連団体から診断用ＤＮＡチップの開発、研究、あるいは、行政にかかわる専門家の参加により、ＤＮＡチップの現状を再確認し、将来の展開を見据えた標準化を進めるために、委員会を開いて標準仕様書の検討と作成を行った。

その間、遺伝子型検定用ＤＮＡチップの承認申請が続いたことから、ガイドラインの策定は現実的に薬事申請と歩調を合わせて進んでいると考えられる。さらに、もう一つのタイプのＤＮＡチップである遺伝子発現解析用ＤＮＡチップに関しても薬事申請の動きがあり、また、それ以外のＩＶＤＭＩＡの薬事申請も今後進められると考えられることから、平成２１年度（本年度）は遺伝子発現解析用ＤＮＡチップに関するガイドラインの策定を進めた。以下に事業の内容や、経緯や必要性などを整理した。

1.2 遺伝子発現解析用ＤＮＡチップに関するガイドラインの策定について

1..2.1 背景と経緯

・遺伝子型判定用ＤＮＡチップの開発ガイドライン事業（２００６年度−２００７年度）において、我が国におけるＤＮＡチップ開発にかかわる全ての関連団体（ＪＭＡＣ、ＪＣＣＬＳ、ＪＢＡ、ＪＣＩＩ）とともに開発ガイドライン（２００６年度）及び標準化（２００７年度）について議論を行った。

・経済産業省より「テーラーメイド医療用診断機器（ＤＮＡチップ）開発ガイドライン 2007 −遺伝子型（ジェノタイピング）検定用ＤＮＡ チップに関して−」発表した（２００７年５月）。

・遺伝子型判定用ＤＮＡチップの標準仕様書（ＴＳ）案作成（「平成１９年度戦略的技術開発委託費　医療機器開発ガイドライン策定事業（医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業）報告書」2008 年 3 月）

・厚生労働省医薬食品局審査管理課より「ＤＮＡチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標（薬食機発第号 0404002)」発表した（２００８年４月４日）。

・診断用ＤＮＡチップの薬事申請・承認動向は図１－１にまとめた。

1.2.2 発現解析用ＤＮＡチップのガイドラインを作成する理由

・遺伝子型判定用ＤＮＡチップの開発ガイドライン策定後、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社は、薬剤代謝に関与する酵素の遺伝子型を判定するＤＮＡチップ「アンプリチップ CYP450」の医薬品の製造販売承認を取得した（２００９年５月１２日）。東芝なども遺伝子型判定用ＤＮＡチップの薬事申請しており、今後、他の会社が続くものと予想される。
・発現解析ＤＮＡチップ MammaPrint (Agendia 社)はすでにＦＤＡ承認（２００９年２月６日）を受けており、近い将来、我が国でも薬事申請が予想される。
・ＤＮＡチップ解析に用いる臨床検体の取り扱いに関する標準化（厚生労働省第３５回先進医療専門家会議：２００９年２月３日）が進んでおり、ＤＮＡチップ技術開発の大きな問題の一つであった検体の信頼性について技術的な進展が期待できるとともに、ＤＮＡチップの利用が進むと考えられる。
・ＳＰＩＤＩＡ（Standardization and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in-vitro diagnostics）やＭＡＱＣ－ＩＩ（MicroArray Quality Control、フェーズ II）など、海外ではコンソーシアムによる標準化が進んでおり、それぞれ、ＥＵと米政府が資金的な支援を行っている。
・一方で、我が国においては、遺伝子検査機器としてのＤＮＡチップの開発に対して企業コンソーシアム主導の標準化が進んでいない。特に、開発メーカーと検査企業や診断薬メーカーなどとの連携による臨床検体の標準化と歩調を合わせた開発ガイドラインが必要である。

1.2.3 発現解析用ＤＮＡチップガイドラインの内容

（１）ＤＮＡチップや試薬が検査開発用プラットフォームとして承認するための開発ガイドライン
・検査開発メーカーは、検査コンテンツの申請毎にＤＮＡチップ・試薬安定性や再現性、および性能に関する試験が必要であり、負担が大きい。
・ＤＮＡチップ測定は試薬の違いによって測定結果が大きく異なってくるが、ほとんどの研究では市販されている研究用試薬を用いているため、臨床検査を目指した段階にて検査に適した試薬を開発し、多数の検体を再測定する必要がある。
・検査開発用のプラットフォームが確立しないため、前処理にあたる「検体品質管理」の技術課題を定義できず、関連技術開発が進まない。
（２）ＧＭＰ製造され、安定性・再現性・性能が認められたアレイ・試薬を検査開発用のプラットフォームとして承認するための開発ガイドライン
・各検査メーカーは、体外診断薬の承認申請毎にＤＮＡチップ・試薬の基本性能試験を行う必要がなくなり、診断に応じたシグネチャー（遺伝子マーカーの組み合わせ）を開発し薬事申請する。

1.2.4 期待される効果

（１）トランスレーショナルリサーチ・検査コンテンツ開発の促進

・臨床研究から臨床検査まで同一のＤＮＡチップ･試薬を用いて開発することができるため、橋渡しが容易になる。
・従来は研究用試薬で検査コンテンツを開発し、実際に臨床応用を目指した時点で臨床検査用に適した試薬を開発してから再度データを取り直す必要があった。
（２）測定者の利便性向上
・同じアッセイ系の試薬キットにて、多種検査に対応できるようになる。
（３）標準化推進
・検査で用いられるＤＮＡチップ・試薬がプラットフォームとして確立することで、遺伝子検査の前処理にあたる「検体品質管理」の標準化が推進され、関連する技術開発が促進される。
・ＪＣＣＬＳにて「検体品質管理マニュアル」が策定されている(暫定版)。前処理技術が標準化されることで、検査コンテンツに関する技術開発の促進が期待される。
（４）検査コンテンツ開発の負担低減
・検査開発用のプラットフォームが確立することで、従来であれば必要とされていた試薬の開発や安定性試験に関する負担から開放され、ベンチャー企業やアカデミー発の検査コンテンツ開発が具体化する。

1.2.5 遺伝子発現解析用ＤＮＡチップに関する最新動向
・「1.3 テーラーメイド医療用診断機器（ＤＮＡチップ）に関する最新動向」項参照。

1.2.6 遺伝子診断のための検体管理の標準化動向
（１）先進医療専門家会議（平成２１年２月３日）
検体管理の医療機関の要件について検討。医師の責任と医療機関の体制を明確化し、検体の取り扱いはＪＣＣＬＳ作成の「遺伝子関連検査の検体品質管理マニュアル」に準拠することが明記された。
（２）ＳＰＩＤＩＡプロジェクト（平成２１年１月１２日、フェンロー、オランダ）
QIAGEN 社（ヨーロッパで最大のバイオテクカンパニー）は遺伝子関連検査を改善するために検体処理の標準化を進めるためのコンソーシアムを設立すると発表した。これに呼応して、ヨーロッパ連合（ＥＵ）は遺伝子関連検査のための血液、組織、癌などの試料の取り扱い（採取、保存、運搬）を標準化するためのプロジェクト（ＳＰＩＤＩＡ：Standardisation and improvement of generic Pre-analytical tools and procedures for In-vitro DIAgnosteics）を開始すると発表した。このプロジェクトは、ＥＵ加盟の１１か国が参加し、QIAGEN 社が中心となって、４年間で１３００万ユーロの予算ですすめられる。QIAGEN 社は子宮頸癌の原因となるヒトパピローマウイルス（HPV）試験のためのキットや検体の自動処理装置（QIAcube）を開発している。

（３）ＩＳＯ/ＴＣ２１２会議
バンクーバー会議（平成２０年６月）では、我が国の提案（「臨床検査分野の遺伝子関連検査の質保証と能力に関する標準化」：Resolution No. 209）について継続審議となり、ベ

ルリン会議（平成２０年１２月）では、カナダからも同様の提案があり、検体取り扱いマニュアルの作成と標準化が急速に進みつつある。

1.3 テーラーメイド医療用診断機器（ＤＮＡチップ）に関する最新動向

バイオチップの開発動向に関して、以下に、バイオチップコンソーシアム中江裕樹氏による話題提供の内容をまとめた。

（１）バイオマーカー活用の広がり

バイオマーカーの新薬開発での利用が高まってきている。その中心として、製薬企業におけるバイオマーカー探索がある。具体的には以下の点について利用が進んでいる。

・有効性や毒性による患者層別化を目的としたクラシカルなバイオマーカー探索に加えて、創薬の初期段階から化合物の薬効や作用機序予測においてもバイオマーカーが用いられるようになってきた。

・目的やケースに応じた実験デザインの重要性が問われてきている。

クリティカルパスとバイオマーカー

・クリティカルパスとは、人間に使用される医薬品や生物化学製剤、医療機器の発見（発明）や概念実証から実際の医薬品製造化までの科学的プロセスを指す。

・クリティカルパスには、６つのトピックがある：バイオマーカー、臨床試験の効率化、バイオインフォマティクス、製造、公衆衛生への新しい対応、小児科学（”Critical Path Opportunities List”, FDA, March 2006)。

バイオマーカーは、医薬品・医療機器の開発を向上させるために最も重要な分野で、ＦＤＡは以下のように管理している（ http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm)。

・Known Valid Biomarkers

十分に確立した性能特性を持ち、試験結果について生理学的、毒物学的、薬理学的あるいは臨床上の意義に関して医学会あるいは科学会で広範な合意がある、科学的分析試験システムで測定されたバイオマーカーで、ＦＤＡやＥＭＥＡの委員会で決定される。

・Probable Valid Biomarkers

科学的な基盤があり、試験結果について生理学的、毒物学的、薬理学的あるいは臨床上の意義を証明していると思われる多数の証拠がある、十分に確立した性能特性を持つ分析試験システムで測定されたバイオマーカーで、製薬企業が新薬承認時に提出するような広範な合意には至っていないデータである。

・Exploratory Biomarkers (Valid, non Valid)

バイオマーカーとして臨床的意義はサポートされるが、そのアッセイ系はまだ検証されていない。

マイクロアレイによるバイオマーカー探索には各社の製品が利用されている。
例：Affymetrix(DMETⅠ Plus Premier Pack Scanner 3000 7G Plus Targeted Genotyping System)、Agilent(Agilent ＤＮＡ マイクロアレイ&スキャナー)、Illumina(Illumina BeadXpress System)、国産各社

バイオマーカー活用の背景には個別化医療の一般化がある。
・投薬前の遺伝子検査が現実のものになってきた
　既に、様々な医薬品の処方において PGx の結果が使われるようになってきた
・医薬品処方例として、イリノテカン(Irinotecan)、ワルファリン(Warfarin)、ハーセプチン(Herceptin)、EGFR 阻害剤などの例がある。

イリノテカンは UGT1A1 遺伝子の変異型対立遺伝子頻度（遺伝的個人差）と Irinotecan に対する副作用を評価する。
・Irinotecan (Camptosar)
・薬効：トポイソメラーゼⅠ 阻害剤
・薬物毒性（顆粒球減少症）は代謝酵素ＵＧＴ（uridine diphosphateglucuronosyltransferase）１Ａ１の遺伝子多型に依存
・ *28 遺伝子型ではＵＧＴ１Ａ１酵素活性が減少

被験者グループの遺伝子型頻度と顆粒球減少症発症リスクとの関係（Pharmacogenetics Geneva: CIOMS 2005 より改変）
　　全被験者** 10%
　　UGT1A1*1/*1 50% 0%
　　UGT1A1*1/*28 40% 12.50%
　　UGT1A1*28/*28 10% 50%

・薬理遺伝学的記述のある米国添付文書セクション
　Clinical pharmacology/metabolism and excretion
　Warning
　Dosage and administration

ワルファリンの例
・医薬品代謝に関連する遺伝子の多様性
・薬物代謝に関連する遺伝子ＣＹＰ２Ｃ９の多様性と、医薬品代謝の関係が調べられた
・薬が作用するターゲット蛋白質の多様性
・２００４年に発見されたワルファリンのターゲット蛋白質である VKORC1 の多様性と、医薬品感受性の関係が調べられた

ハーセプチンの例
・HER2 の発現が確認された乳がんにのみ処方できる
・コンパニオン診断

パスウェイ上の遺伝子の発現や変異解析をもとにした診断の例（EGFR の例）
・EGFR を標的とするいくつかの分子標的薬が開発されてきている。
・これら分子標的薬の作用を考える場合、大腸がんなど、一定の割合で KRAS に変異が入っている場合があるが、この場合には EGFR からのシグナルを遮断しても、増殖シグナルが止まらないことが多い。これは EGFR シグナル伝達経路において、EGFR の下流に位置するからである。
・このことから、EGFR 阻害剤適格患者について、KRAS 遺伝子の検査が推奨されることとなった。
・このように今後パスウェイ上の遺伝子の状態が、分子標的薬のバイオマーカーとして開発されていくと考えられる。

KRAS 変異解析による EGFR 阻害剤の効果診断
・EGFR 阻害剤は KRAS 変異のある患者には奏効しないため投薬前に、遺伝子変異を解析して投与の可否を選択することができる。
・結腸・直腸癌の治療薬投与前のコンパニオン診断
　Vectibix（panitumumab;Amgen）
　Erbitux（cetuximab; Merck）
・肺癌の治療薬にも同様の報告
　Gefitinib(Iressa;AstraZeneca)
　Tarceva (erlotinib;Roche)
・結腸・直腸癌については先進医療承認（2009.2.27）
・TheraScreen: KRAS 遺伝子変異判別キットの上市

国内治験における PGx 実施の問題点
・海外の製薬企業は、将来、副作用が発現した場合や医薬品の有効性向上のために“治験で得られたＤＮＡサンプル”を保存しておくことが一般化している。
・日本では、必ずしも試験期間中に試料が解析されるわけではないことによる混乱がある。
・試料保存期間についてのガイドラインがない。
・各企業が基準を設けて対応している。

（２）バイオチップ開発の国内外動向
バイオチップの診断応用動向としては、米国では診断用のチップがＦＤＡの認可されている。国内でも製造販売承認を取得するチップもある。
・AmpliChip P450：スイス Hoffmann-La Roche 社の薬物代謝酵素多型を判別するＤＮＡチップで、２００９年５月１２日付けで医薬品の国内製造販売承認を取得。
・MammaPrint：オランダ Agendia 社の乳癌予測チップ。７０遺伝子が搭載された発現解析チップで、２００７年２月、ＩＶＤＭＩＡとして初の承認。

・Pathwork Tissue of Origin test：乳癌や結腸直腸癌、胃癌など、１５の悪性腫瘍の結果と比較して、癌の種類を決定する遺伝子診断で、2008.7.31 承認。MammaPrint に次いで 2 番目のＩＶＤＭＩＡ装置となる。
・TessArray：新型インフルエンザのタイピングチップであり、初のリシーケンスチップ。２００９年１２月１６日に２０１０年４月２日までの期限付きでＦＤＡより Emergency 承認された。
・クリニチップ：ＨＰＶタイピングチップで、積水メディカル−東芝で製造販売承認。

Roche 社の AmpliChip CYP450 の例
・ＤＮＡチップに配された１５,０００以上の検出プローブ（ＤＮＡ断片）により、CYP2C19 では３つ、CYP2D6 では２７のアレルの判定が可能
・わずか 100ng の血液由来のゲノムＤＮＡより、CYP2C19 および CYP2D6 のアレル判定が可能
・サンプル調製（前処理）から検出までの過程を約 8 時間で処理
・キャリーオーバーコンタミネーション（以前の増幅産物が一部残り、持ち越されること）が原因となる偽陽性判定を防止
・医薬品の国内製造販売承認を取得（２００９年５月１２日）

CYP の種類、代謝に関与する薬剤、判定可能なアレル数と薬剤代謝能評価区分
　CYP2C19 は消化器系潰瘍剤など多数の薬剤に関与し、３つのアレル数がある。評価区分は、１．著しく低い（Poor metaboliser）と、２．一般的(Extensive metaboliser)の２種。
　CYP2D6 は抗うつ剤、抗精神薬、βブロッカー、抗不整脈剤、乳がん治療薬などの薬剤に関与し、２７個のアレル数がある。評価区分は、１．著しく低い（Poor metaboliser）、２．低い（Intermediate metaboliser）、３．一般的（Extensive metaboliser）、及び、４．高い（Ultra-rapid metaboliser）の４種。

Agendia 社の MammaPrint
・MammaPrint は乳癌の手術を受けた患者の転移・再発の可能性について情報を提供するサービス。手術によって切除された腫瘍における７０ 遺伝子の活性を測定することにより、患者の疾病の転移・再発リスクの高低を調べる。
・２００７ 年２月、MammaPrint は世界に先駆けて、多変量解析による遺伝子発現の検査として、アメリカ食品医薬品局（ＦＤＡ）の初めての承認を受けた。
・測定方法：マイクロアレイによる遺伝子発現解析（ＲＮＡチェック）。
・サービス価格：３８万円（税別、健康保険適用外）

Tissue of Origin Test
・米食品医薬品局（ＦＤＡ）が、患者の腫瘍から、癌の種類を決定する遺伝子診断装置「Pathwork Tissue of Origin test」を承認（2008.7.31）。
・マイクロアレイによる測定結果を乳癌や結腸直腸癌、胃癌など、１５の悪性腫瘍の結果と比較して、原発組織の可能性を提示するＩＶＤＭＩＡ。
・４７７凍結バイオプシーサンプルの検査の結果、８９％のサンプルで原発組織が特定され、少

なくとも８種類の原発組織を９２％以上の精度で特定できると報告されている(Monzon FA et al. Association for Molecular Pathology Annual Meeting,
 2007; Abstract #ST02)。
・ＦＤＡは、２００７年７月、診断用の検査「in vitro diagnostic multivariate index assay（ＩＶＤＭＩＡ)」に関するガイダンス案を発表。「MammaPrint」に次いで２番目のＩＶＤＭＩＡ装置となる。
TessArea, LLC.の TessArray
・TessArray RM-Flu
　Ｈ１Ｎ１用、リシーケンシングタイプチップ
・ＦＤＡが、Emergency use とし、２０１０年４月２６日までの期限付きで２００９年１２月１６日に承認した。

国内チップメーカーの診断薬開発動向
・ヒトパピローマウイルス核酸タイピングキット
　クリニチップ ＨＰＶ：クリニチップＨＰＶは、遺伝子解析装置ジェネライザーで測定を実施することで、子宮頸癌の原因ウイルスである１３種の高リスクヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）ゲノムを型別に検出できるHPVタイピング試薬。従来、ＨＰＶタイピング検査は複雑な手法が必要とされ、結果を得るまで長時間を要するため臨床への応用には適していなかったが、簡便・迅速な検査が可能になった。

（クリニチップＨＰＶの説明書）
・クリニチップ ＨＰＶは遺伝子増幅法（ＬＡＭＰ法）と電流検出型ＤＮＡチップ法により高リスクＨＰＶ遺伝子の型別検出を可能にしました。
・ＤＮＡ抽出から約2.5時間で結果が得られます。
・操作が簡単で精度の高い検査が可能です。
1. ＬＡＭＰ増幅産物（ターゲットＤＮＡ）をＨＰＶ−ＤＮＡチップに注入します。
2. チップの表面の電極に固定化された１３種の高リスクＨＰＶの遺伝子と相補的な配列を持ったプローブがターゲットＤＮＡを補足し２本鎖を形成します。
3. ＨＰＶ−ＤＮＡチップに挿入剤を注入すると、２本鎖を形成したプローブに特異的に結合します。
4. ＨＰＶ−ＤＮＡチップに電圧をかけ、挿入剤が結合したプローブに発生する電流を検出します。

（３）国内外のバイオチップの標準化動向とＪＭＡＣの設立
　バイオチップは以下のような期待がある。
・１つの疾患や医薬品の応答を診断するために、多数の遺伝子を測定する必要がある。
・バイオチップは、複数のプローブによる検査を同一の系で同時に実施することができる。
・バイオチップの診断応用への期待とともに、チップメーカーにとっては医療・医薬マーケットへの期待が高まる。

バイオチップ利用には研究用と産業利用がある。

・現在バイオチップは、研究現場での利用が主

・研究における精度の管理は、１点に対し複数ｎの実験を行って統計解析

・一方で産業利用のためには、１つのサンプルに対して複数のチップを利用することが、スループットの面でも必要の面でも不可能

・１実験で結論を出すために測定精度管理が重要

・標準化が必要

欧米の医療・医薬分野における標準化動向

米国では、ＭＡＱＣプロジェクト/ＦＤＡ (2005.2 - 2006.9)により、プラットフォーム間での比較を行ない、データの再現性を確認した。また、ERCC(External RNA Control Consortium)では、外部標準核酸に関するガイドラインを策定した。最近では、ＭＡＱＣ－ＩＩプロジェクト/ＦＤＡ (2006.9 - 2009.3)により、マイクロアレイによる疾患の診断、予測、遺伝子検査の標準化、診断アルゴリズムの提案を行っている。

一方、欧州では、ＩＳＯ/ＴＣ２１２でヒト遺伝学的検査の国際標準化を進めており、ＯＥＣＤやＣＥＮなどでは、遺伝子学的検査におけるガイドラインの策定を進めている。また、ＥＭＥＡは医薬・医療分野での標準化を検討している。

このような動きの中、Affymetrix/Roche による薬剤感受性チップ（ＦＤＡ認可）が上市され、Agilent/Agendia による乳ガン術後予後予測に関わる遺伝子発現検査チップ（ＦＤＡ認可）が上市された。このように、欧米主導でグローバルスタンダードが決定され、日本が取り残される危険性が高くなってきている。

MAQC project

(http://www.fda.gov/ScienceResearch/BioinformaticsTools/MicroarrayQualityControlProject/default.htm#MAQC-II)

・ＭＡＱＣプロジェクトは以下のＩ－ＩＩＩ の３フェーズに分かれる。

ＭＡＱＣ－Ｉ： マイクロアレイのＱＣ、測定基準の帝京

ＭＡＱＣ－ＩＩ： 予測モデル構築のベストプラクティス

ＭＡＱＣ－ＩＩＩ： 次世代シーケンサーの技術評価(SEQC)

ＭＡＱＣプロジェクトのスケジュール

・ＭＡＱＣ－ＩＩは、２００９年９月に成果発表の予定だったが遅れている。進捗としては、Nature Biotechnology に１０本以上の Manuscript を提出済み。

・MAQC-III (also known as SEQC)

The third phase of the MAQC project (MAQC-III), also called Sequencing Quality Control (SEQC), aims at assessing the technical performance of next-generation sequencing platforms by generating benchmark datasets with reference samples and evaluating advantages and limitations of various bioinformatics strategies in RNA and DNA analyses.

ＭＡＱＣ－ＩＩＩでは、標準サンプルを用いて、次世代シーケンサーの技術的なパフォーマンスを評価する。

国内の医療・医薬分野における標準化動向

・官主導の動き

　ＤＮＡチップ等の新規技術を活用したテーラーメイド医療機器の標準化（経産省）、薬事承認に関する審査ガイドライン策定（厚労省）のための検討会を設置

厚生労働省では、次世代医療機器指標検討会に審査ＷＧを設置して検討し、経産省では、医療機器開発ガイドライン評価検討会に開発ＷＧを設置して検討を進めている。両者は連携してテーラーメイド医療機器の標準化を進めている。

・産業界の動き

　ＤＮＡチップの市場は、相変わらず研究用途が主流で、外国メーカーが優位である。医療診断など、新しい産業応用は未だ立ち上がっていない。しかし、大きな市場が期待される出口への期待は大きい。一方で、研究開発に多大なリソースが必要なため、単独企業でのチップ産業化は厳しい。

特に、多岐にわたる専門性が必要であり、チップメーカーはマーケットニーズの把握は不充分である。コンテンツ企業はチップ技術の理解が不足している。また、診断利用における許認可は高い障壁となっている。

バイオチップコンソーシアム（ＪＭＡＣ）

　設立目的は、バイオチップ関連の産業促進、市場創出であり、２１世紀の健康産業の発展を担う事業創出につながる活動を目標としている。関係する分野は、医薬・医療、環境・食品、健康・予防分野であり、以下に示す３つのワーキンググループ（ＷＧ）に分けて活動を行っている。

ＷＧ１（事業企画・推進ＷＧ）、ＷＧ　３（対外連携ＷＧ）、ＷＧ　２（標準化ＷＧ）

（４）国際標準共同研究開発事業

　ＤＮＡチップ検査における課題として、市販ＤＮＡチップは多種多彩であり、搭載するプローブの設計（アルゴリズム）の違いで、特異性、感度、ダイナミックレンジ等が異なる点がある。

　アフィメトリックス方式、スポッティング方式、或いはビーズ（イルミナ）方式等があり、プローブやシステムを統一することは困難である。データの品質（ダイナミックレンジ、現性、感度）を評価するためのモノサシ（標準物質）、校正方法が必要であり、データ互換性、信頼性の確保が重要である。ＪＭＡＣでは、これを解決するために国際標準共同研究開発事業を推進している。

プロジェクト概要

（１）　市販ＤＮＡチップは多種多彩、プローブや検出方法の違いで測定結果が異なるため、今後市場の急成長が期待される検査・診断市場の立ち上がりに障害がある。

（２）　我が国に優位性がある技術（基幹技術）である一方で、グローバルな市場において海外ＤＮＡチップメーカーがメインプレイヤーになっている。

　プロジェクトでは、データの互換性信頼性保証のための技術開発と検査・評価方法に関する実用化開発を行う。

・ＤＮＡチップを用いた品種（鶏、豚等）検査、機能性食品成分検査、カビ検査、抗ウイルス性

検査など。

さらに、分子生物指標の検出技術の開発・標準化に関する分科委員会（ＩＳＯ/ＴＣ３４/ＳＣ１６）提案を行う。

・プラットフォームに関係なく、公平な評価が可能
・チップデータの信頼性保証
・ユーザーへの効果が疑わしい商品の淘汰

最終的には、バイオチップ市場の拡大を目指す。

（５）国際標準化活動

標準化のためのフィジビリティスタディ

健康分野への展開に標準化は必須であり、標準化の前に健康産業へは展開できない。まず、健康分野以外の産業を対象に標準化を推進する。食品分野での標準化推進し、健康・医療・医薬への展開をめざす。

ＤＮＡチップの検査・診断への応用として、品種判別チップによるアレルギーの可能性を予測、予後診断用チップによる術後の予後を予測、生活習慣リスク診断チップによる生活習慣リスクを予測、さらに、ウイルス感染診断チップによる感染の確認と予防を行う。

国際標準化活動

・ＩＳＯ/ＴＣ３４/ＳＣ１６への規格提案活動を行っている。
・２０１０年２月９日から１１日の日程で、日本でＩＳＯ/ＴＣ３４/ＳＣ１６の総会が開催された。
・日本からの提案として、ＪＭＡＣが基本案を作ったマイクロアレイによる測定の標準に関するプレゼンテーションを実施。
・決議事項にＮＷＩＰ（新業務項目提案、New work item Proposal）が提出される予定が記録された。

（６）まとめ

バイオマーカー活用の広がりと相まって、バイオチップへの期待は高まっており、国内外で、診断等医療用のバイオチップ開発が進んでいる。欧米主導での標準化活動が進んでいるが、それに対抗して日本として標準化を推進するため、ＪＭＡＣを設立し標準化活動を推進している。ＪＭＡＣとしてクロスプラットフォームのデータを比較するため、外部標準を用いた標準化手法を開発している。成果として、ＪＭＡＣの素案がＩＳＯ/ＴＣ３４/ＳＣ１６の総会でＮＷＩＰ提出として認識された。

1.4 米国ＦＤＡによるＤＮＡチップに関する規制

米国ＦＤＡではＤＮＡチップに関して、以下のガイダンス、ドラフトガイダンス、並びに、コンセプトペーパーを発表している。

・ガイダンス

Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing Enzyme Genotyping System (March 10, 2005)
(http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1551.html)
Class II Special Controls Guidance Document: Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis (May 9, 2007)
(http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1627.html)

・ドラフトガイダンス

In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays（ＩＶＤＭＩＡ） (Sept. 7, 2006)
(http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.html)

・コンセプトペーパー

Recommendations for the Generation and Submission of Genomic Data (November 7, 2006)
(http://www.fda.gov/cder/genomics/events.htm)

1.4.1 米国ＦＤＡによるガイダンス、コンセプトペーパーの例（１）

本項では、ＦＤＡによるクラスⅡ体外診断薬の特別規制ガイダンスの例として、「産業界、臨床検査機関およびＦＤＡスタッフのためのガイダンス草案：体外診断用複数指標測定法」の要約を記す。

産業界、臨床検査機関およびＦＤＡスタッフのためのガイダンス草案：
体外診断用複数指標測定法　米国保健社会福祉省食品医薬品局医療機器放射線衛生センター、
体外診断機器評価安全室、生物製剤評価研究センター
２００７年７月２６日発行

序文

本ガイダンス草案は、体外診断用複数指標測定法（ＩＶＤＭＩＡ）と称される体外診断機器のクラスについての定義および規制状況について規定する。

本ガイダンス草案はまた、ＩＶＤＭＩＡに関する市販前の手順および市販後の要求事項についても解説している。すべての医療機器がそうであるように、規制上の分類は使用目的と当該機器のリスクによって決定される。

ＦＤＡのガイダンス文書は、本ガイダンスも含め、法的強制力のある責任を確立するものではない。むしろガイダンスは、あるテーマに関するＦＤＡの現在の考え方を記述するものであって、特定の規制上あるいは法制上の要件が引用されている場合を除き、単に勧告として捉えられるべきで

ある。当局のガイダンスにおける should（～すべき）という言葉の使用は、何らかの提言あるいは勧告であって、要求事項ではないことを意味する。

背景

機器の定義は食品医薬品化粧品法（「法令」）のセクション 201(h)において規定されている。このセクションでは関連パーツについて次のように規定している。「「機器」という用語は、計測器、設備、機械、器具、インプラント、体外診断薬またはその他の類似もしくは関連する物品（その中には(2)ヒトまたはその他の動物における疾患またはその他の症状の診断もしくは治癒、軽減、治療または疾患の予防の目的で使用されるコンポーネント、パーツまたは付属部品が含まれる）」を意味する(21 USC 321(h))。本ガイダンスで記載されているように、ＩＶＤＭＩＡは以下のような内容の機器である。

1) 解釈機能を用いて複数の変数の数値を組み合わせて、一人の患者だけに関する特異的結果（例えば「分類」、「スコア」、「指標」など）を生じさせ、これを疾患やその他の状態の診断、または疾患の治癒、軽減、治療または予防に活用する。

2) その派生結果が透明性のあるものではなく、個別の生成やエンドユーザーによる確認ができないような結果をもたらす。

ＩＶＤＭＩＡは法令の意義の範囲内での機器である。

ＩＶＤＭＩＡの中のいくつかは検査機関で開発された検査法（ＬＤＴ）である。ＬＤＴは単一の臨床検査機関が当該検査機関だけで使用することを目的として開発された検査法である。検査機関で開発されたＩＶＤＭＩＡはＬＤＴの特別のサブセットである。ＦＤＡは「[インハウス]での検査法を開発した臨床検査機関は医療機器の製造業者としての役割を果たしており、法令下においてＦＤＡの管轄対象となる」と述べており(62 FR 62249)、同時に標準的なＬＤＴに対してはほとんどの場合において自由裁量権を行使してきている（例えば、主として分析物特異的試薬、一般的な目的の試薬(21 CFR 864.4010)、一般的な目的の検査機器(21 CFR 862.2050)、その他の検査器具(21 CFR Part 864, subpart D)、および管理物質(21 CFR 862.1660)を使用するＬＤＴ）。ＩＶＤＭＩＡには、ＬＤＴの主要構成要素にはない本ガイダンスの「ＩＶＤＭＩＡの定義および規制状況」についてのセクションで記述されているような要素を含む（例えば、複雑で独自の解釈機能）。このようにＩＶＤＭＩＡはＦＤＡが一般的な自由裁量権を行使してきたＬＤＴの範疇には収まらない。

ＩＶＤＭＩＡは安全性と有効性についての重要な諸問題を提起している。これらのタイプの検査法は多変量データと臨床転帰の間で観察された相関関係に基づいて開発されていることから、例えば申請事項の臨床上の妥当性が患者、検査機関担当者およびこの検査を指示する臨床医にとって透明性のあるものではないことが挙げられる。さらにＩＶＤＭＩＡは高リスクの目的に使用されることが多い。ＩＶＤＭＩＡの臨床的に有効であることが確認されていることをＦＤＡが保証しておらず、医療関係者が検査法の臨床上の妥当性を自ら確認できない状況において、ＦＤＡは患者が健康上の重要な意思決定をするために高リスクの目的のためにＩＶＤＭＩＡに依存することを懸念している。したがって、ＩＶＤＭＩＡがそのような使用目的に関して安全かつ有効であることを保証するためにこれらの機器をＦＤＡが規制する必要が生じる。

本ガイダンス草案の文書によって、ＦＤＡはＩＶＤＭＩＡを別々のカテゴリーの機器として特定し、

ＬＤＴとして提供された場合でもＩＶＤＭＩＡは法令および大部分のクラスⅡおよびⅢの機器の場合の市販前評価要件を含むＦＤＡ規則の下での市販前および市販後の機器の要件を満たさなければならないことを明らかにする。

最も負担の少ないアプローチ

　本ガイダンス文書は、当局がＩＶＤＭＩＡに関する重大な問題であると考える事項、そしてこれらの問題に対処するための最も負担が少ないと考える方法についての入念に検討した結果を反映したものである。しかしながら、もっと負担が少なくて済むアプローチが他にあると貴殿が考える場合には、本文書の表紙に記載されているように貴殿のコメントを提出願いたい。

ＩＶＤＭＩＡの定義および規制状況

定義

　ＩＶＤＭＩＡは以下のような機器である。

1) 解釈機能を用いて複数の変数の数値を組み合わせて、一人の患者だけに関する特異的結果（例えば「分類」、「スコア」、「指標」など）を生じさせ、これを疾患やその他の状態の診断、または疾患の治癒、軽減、治療または予防に活用する。

2) その派生結果が透明性のあるものではなく、個別の生成やエンドユーザーによる確認ができないような結果をもたらす。

　入力する変数は単独または組み合わせであっても臨床医にとって意味のあるものかもしれないが、臨床医自身ではＩＶＤＭＩＡの結果の臨床上の意味については検証することができない。さらに指示を出す医師自身ではＩＶＤＭＩＡの結果に到達することができず、またその結果を独自に解釈することもできない。指示をした医師は、患者管理における活用目的でＩＶＤＭＩＡの結果を解釈するためには、臨床の世界で一般的に受け入れられている情報よりも検査法の開発者からの情報を必要とする。ＩＶＤＭＩＡに関しては、この機器が使用目的としているのは一人の患者に関する特異的結果である。このＩＶＤＭＩＡ機器は結果を得るために必要なすべての要素を含んでいる。

具体例

　以下はＩＶＤＭＩＡの定義を満たすと思われる機器の実際または仮定上の具体例である。これらのタイプの機器は多くの入力変数からのでデータを組み合わせ、分類またはスコアを生成するもので（通常は単変量データ）、臨床医は同じ解釈に到達するのに独立的に入力変数を分析することはできない。一般的にはＩＶＤＭＩＡは患者年齢、体重、代謝レベルおよび遺伝子発現レベルのような複数の変数の測定または観察された値を用いている。このようにＩＶＤＭＩＡ特有の独自の解釈機能はこれらの変数の組み合わせ・解析を行うことによりスコアを生成する。具体的にはＩＶＤＭＩＡの使用目的は、これらのスコアに基づく疾患の診断や疾患のリスクの予測ということになる。以下はＩＶＤＭＩＡのさらに具体的な例である。

・ 21 CFR 866.6040（乳癌の予後に関する遺伝子発現プロファイリング検査）に分類される機器。

・ ある疾患または状態を発現するある患者のリスクを予測する定量的「スコア」を得るための多重免疫測定法からの定量的結果を統合する機器。

・ 患者の年齢、生物および多数の遺伝子の遺伝子型を統合して、ある疾患または状態のリスク予測

や診断を行う機器。

ＩＶＤＭＩＡの結果は様々な形式で表示されるが、その中には例えば２値的結果(例えば「はい」または「いいえ」)、分類(例えば疾患のタイプや悪性度、疾患陽性または疾患陰性)、順序による結果(例えば、低リスク、平均リスクまたは高リスク)、または連続的結果（例えば 0-50 の尺度上で「18」のスコア）が含まれる。

その一方でＦＤＡは、複数の変数の解釈を単に促進するような機能(それがなければ医療関係者が自ら解釈が可能であるような)を有する機器をＩＶＤＭＩＡとは見なさないであろう。以下はＦＤＡがＩＶＤＭＩＡの定義を満たすことはなく、本ガイダンス文書の範囲外であると考えている機器の具体例である。

・ 複数の変数を組み合わせて、変数の解釈を促進するために一人の患者だけに関する特異的結果を生成する機器であるが、それがなければ当該機器の使用における広範な経験と訓練を積むことで臨床医が自ら解釈が可能であるような機器(例えば母体のための標準的なトリプルスクリーニング検査 - AFP、hCG およびエストリオールの妊娠第２期における測定)。

・ 遺伝子型の判定(例えば CFTR の遺伝子型解析) - このタイプの機器は対象となる表現型との関連性が明らかにされている遺伝子型の同定を行う。複数の変数(遺伝子座、対立遺伝子、突然変異)について測定し、ひとつの結果(遺伝子型または予測される表現型)が生成されるが、この機器には独自の解釈機能は組み込まれておらず、臨床医が自ら実施可能であるような個々の変数の標準的な解釈が得られるだけである。

・ 染色体のコピー数の測定 - このタイプの機器は患者の染色体ＤＮＡにおける異常または病原性の数字的な変化(増減)と特定することを目的とする。複数の変数が測定されるが、この機器は独自の解釈機能は組み込まれておらず、臨床医が自ら実施可能であるような個々の変数の標準的な解釈が得られるだけである。

・ 一般的な臨床上の計算(例えばクレアチニンクリアランス、コレステロール比の決定、推定糸球体濾過速度) - 複数の変数が測定され、単一の結果が計算されるが、この機器は独自の解釈機能は組み込まれておらず、臨床医が自ら実施可能であるような個々の変数の標準的な解釈が得られるだけである。

・ 保存されている臨床情報を分析し、例えば特定の臨床パラメータ(例：範囲外の結果、潜在的な薬剤相互作用、補助的な検査の機会など)に基づいて患者の検査結果に注意を喚起し、疾病登録を生成し、統合された報告において患者独自の情報を整理し、および/または患者の治療または疾患の転帰を追跡する臨床決定支援ツールのような機器。これらのソフトウェアプラットホームによって行われる解析は独自の解釈機能とは言えず、臨床医が自ら実施可能であるような個々の変数の標準的な解釈を要約するものである。

・ 一般的な国民の人口統計学的リスク計算(例：Gail 指数、Framingham リスクスコア) - これらのタイプの計算は一般的には論文審査制の出版物、実施ガイドラインなどを介して臨床現場では自由に利用可能である。臨床医はこのタイプの計算を自らの臨床知識および臨床の世界からの一般的に受け入れられている情報に照らして使用・解釈できる。

前述の具体例は、組み合わせで見つかった場合に当該機器がＩＶＤＭＩＡと判定されることを示す特性を製造者が理解するのに役立つ一般的解説の紹介を目的としたものである。このリストは網

羅的な説明を意図したものではなく、前述の機器におけるバリエーションは当該機器がＩＶＤＭＩＡであると判定されるかどうかにさらに影響を与えるものと考えられる。製造者は多変量機器が前述の定義に基づいてＩＶＤＭＩＡであると見なされるかどうかを慎重に判定すべきである。製造者は、機器はＩＶＤＭＩＡであるかどうか不確かである場合には、体外診断機器評価安全室（ＯＩＶＤ）に意見を求めることができる。

ＩＶＤＭＩＡに関する市販前および市販後の要件

ＩＶＤＭＩＡに関する規制

全ＩＶＤを含むすべての機器がそうであるように、ＦＤＡはＩＶＤＭＩＡの規制についてリスクベースのアプローチを採用している(21 USC 360c(a)(1))。以下はＦＤＡが規制している機器についての市販前と市販後の要件に関する一般的な情報である。このような要件に関するさらに詳しい情報については付属文書を参照していただきたい。

1. ５１０（ｋ）またはＰＭＡ

ＩＶＤＭＩＡを含む医療機器は、当該機器の安全性および有効性を保証するために必要の管理のレベルに応じて 3 つの規制クラスの中のひとつに割り付けられる。3 つのクラスはクラスⅠ(低リスク)、クラスⅡ(中等度のリスク)およびクラスⅢ(高リスク)である(21 USC 、360c)。ＩＶＤＭＩＡの分類はその使用目的および当該機器の安全性および有効性を保証するために必要とされる管理のレベルによって異なる。例えば遺伝子発現プロファイリングのような特定の技術は組み合わされて、ＩＶＤＭＩＡとして使用されるようなタイプのデータを生成するが、ＩＶＤＭＩＡはすべての機器がそうであるように含まれる技術のクラスではなく使用目的のリスクのレベルに応じて分類される。クラスⅠの機器は通常は市販前評価を免除され、登録、リストへの掲載および低リスク機器の安全性および有効性を保証するための適正製造基準のような一般的な管理に依存することになる。クラスⅡの医療機器は一般的に市販前通知書の提出のＦＤＡによる許可手続きを必要とする(a ５１０（ｋ）) (21 U.S.C. 、360k)。クラスⅢの機器は市販前承認(ＰＭＡ)のための申請書の提出が義務付けられている(21 U.S.C. § 360e)。[機器分類に関する詳細情報については以下を参照 http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3132.html]。

大部分のＩＶＤＭＩＡはクラスⅡまたはⅢのいずれかの機器になると思われるが、低リスクが示唆されるＩＶＤＭＩＡはクラスⅠになる可能性もある。例えば患者の癌再発リスクの指標を目的として機器はクラスⅡの機器に分類されるかもしれないが(例えば、21 CFR 866.6040(乳癌の予後に関する遺伝子発現プロファイリング検査)に分類される機器)、どの患者が化学療法を受けるべきかを予測することを目的とする同一の機器は市販前承認を必要とするようになるかもしれない。新規の使用目的を持つ機器がどのように分類・規制されるかについての詳細情報については付属文書を参照いただきたい。

市販前評価手続きの一部である安全性および有効性の判定には、検査の特定の細分化された要素ではなく、入力変数の正確な測定、使用の方向性および期待される分析的および臨床的成績を含むシステム全体の機能の評価が含まれるべきであるとＦＤＡは考えている。というのは意味のある結果を得るためには、システム全体の活用が必要だからである(例：患者の人口統計学的情報、補助的臨床情報、サンプルの調達、準備、分析物の測定、分析および報告書作成)。全体的なＩＶＤＭ

ＩＡの規制は臨床化学検査システム(21 CFR Part 862, Subpart B)および臨床毒物検査システム(21 CFR Part 862, Subpart D)を含む他の機器の規制および分類と整合性が取れている。ＩＶＤＭＩＡではないが、ＦＤＡは公衆衛生局法令 2 の第 351 節に従って、血液製剤の安全性を保証するためにHIV と HCV のドナースクリーニングにおいて使用されるこのような検査機関開発の検査法を適切な機器として規制している。

ＩＶＤＭＩＡの使用目的および使用の適応を裏付ける市販前提出文書における分析・臨床成績データは、使用が想定される集団を対象として、当該機器の使用目的に従って実施された試験によって入手すべきである。使用目的を支持する臨床試験によるデータが必要な場合には、慎重に計画された前向き試験が理想的である。しかしながら、代替方法によって安全性および有効性についての十分な保証が得られることを治験依頼者が明らかにできる場合には、その特定の使用目的に関するＩＶＤＭＩＡの成績を評価するための代替方法を我々は考慮するであろう。例えば、試験デザインおよびサンプル構成が対象となる集団における当該機器の使用目的を反映しているならば、保存されているサンプルおよび/または後向きデータが許可または承認を支持するために使用される場合がある。後向きデータを使用する場合には、サンプル抽出のバイアスを回避すべきであり、その試験は適切に採取・管理されている保存サンプルを用いて計画すべきである。

2. ＩＶＤＭＩＡの試験的使用

ＩＶＤＭＩＡに関して市販前提出文書の裏付けとして実施されたヒトの検体を用いた臨床研究は、21 CFR Part 50 のヒト被験者試験の要件に従うことになる。この試験期間中において当該製品の安全性および有効性が検討されることになり、臨床性能の特徴および予測される数値について対象となる患者集団において測定される。これらの製品には「試験的使用に限定。本製品の機能特性は未だに立証されていない」という表示をしなければならない(21 CFR 809.10(c)(2)(ii))。開始された試験の性質によっては、治験依頼者が治験医療機器に対する一部規則の適用免除(IDE)(21 CFR Part 812)を要請することもあるが、盲検化されたデータや後向きデータを用いる多くのＩＶＤ試験では事前のＦＤＡ承認も含めて特定の IDE 要件の対象外とされることもある。

ＦＤＡは治験依頼者に対して、早期に、多くの場合ではこれらの診断方法の開発段階で当局と接触し、ＦＤＡに提出される文書において安全性および有効性の閾値が確実に取り扱われるように十分な科学的、医学的および統計学的専門性を活用することを推奨する。ＯＩＶＤは規制手続きの促進に役立つように事前 IDE 手続き(治験実施計画書の評価)の活用を推奨する。

3. 市販後要件

大分部の機器がそうであるようにＩＶＤＭＩＡも、21 CFR Part 820 に規定されている品質システム規則(QS 規則)に従わなければならない。ＦＤＡは、1988 年の一部の臨床検査機関改善修正(CLIA)の要件が対応する QS 規則要件を部分的に満たしていることを認めている。ＦＤＡは QS 規則に準拠してＩＶＤＭＩＡを製造する検査機関を支援するためのガイダンスを発表する予定である。そのような最終的なガイダンスを発表するまでは、ＦＤＡはそのような検査機関のための QS 要件についての市販後実施に関して自由裁量権を行使する予定である。クラスⅢの機器に関するＰＭＡ申請の QS 部分に関しては、付属文書のＰＭＡセクションを参照していただきたい。

ＩＶＤＭＩＡの製造者は同時に医療機器報告(MDR)規則の要件に従う必要がある(21 CFR Part 803)。検査機関は現在、機器使用施設としてのその能力に関して MDR 規則の特定条項に従うことと

なっている(21 CFR 803.3)。機器の使用施設は、合理的に考えて機器によって患者が死亡または機器の関与によって患者が死亡したことを示唆する情報をＦＤＡおよび機器製造者に報告するよう義務付けられている(21 CFR 830.30(a)(1))。同時に使用施設は、合理的に考えて機器によって重篤な傷害が生じた可能性があることを示唆する情報を機器の製造者または製造者が不明の場合にはＦＤＡに対して報告しなければならない(21 CFR 803.30(a)(2))。 製造者は、ＦＤＡへの重篤な傷害および機器の動作不良についての報告の提出を含むいくつかの追加的報告義務を負っている(21 CFR 830.50(a))。ＩＶＤＭＩＡを製造する検査機関はＩＶＤＭＩＡ機器の製造に関して MDR の要件に従うべきである。

ＦＤＡ評価のためのＩＶＤＭＩＡ資料提出のスケジュール

機器規制要件に従うＩＶＤＭＩＡ製造者を支援するために、ＦＤＡは本ガイダンスの最終版の発表後の当初移行期間中において、特定の要件に関して自由裁量権を行使する意向である。最終ガイダンス文書の発表から１２ヶ月間は、ＦＤＡは現在市販されている検査機関によって開発されたＩＶＤＭＩＡに対する全規制要件に関して、自由裁量権を行使する意向である。製造者が最終ガイダンスの発表から１２ヶ月以内に５１０（ｋ）またはＰＭＡを提出した場合には、ＦＤＡは現在市販されている検査機関によって開発されたＩＶＤＭＩＡについて追加的に 6 ヶ月間にわたり自由裁量権を行使する意向である。

ＦＤＡは、最終ガイダンス文書の発表から１８ヶ月以内に市販の許可または承認を受けていない現在市販されているすべての研究機関の開発によるＩＶＤＭＩＡに関しての規制要件を順守させたいと考えている。

【付属文書：機器規制に関する全般的な情報】

登録およびリスト記載

規制を受けているすべての機器と同様に、ＩＶＤＭＩＡの製造者は自らが市販しているＩＶＤＭＩＡをＦＤＡに登録およびリスト記載または確認する義務がある(21 USC 、360)(21 CFR Part 807)。登録およびリスト記載の要件は、誰が機器を製造しているのか、またある事業所が製造または販売している機器のタイプは何かについてＦＤＡが承知しておくための手段である。

事業所を登録するためには、様式ＦＤＡ 2891「機器事業所の登録に様式上で指定されている公的対応者が記入し、ＦＤＡに提出しなければならない (21 CFR 807.22(a))。医療機器のリスト記載は機器の販売から 30 日以内に様式ＦＤＡ 2892「機器のリスト記載」に記入することになる (21 CFR 807.22(b))。

市販前評価のためのＩＶＤＭＩＡの提出

市販前通知

規制の免除とはならないクラスⅠまたはクラスⅡの機器を市販する予定の各製造者は (21 USC 、360(l)-(m))、５１０（ｋ）をＦＤＡに提出しなければならない。５１０（ｋ）は、市販される予定の機器が同一の使用目的を持つ合法的に市販されている機器と「実質的に同等」(SE)であることを証明するためにＦＤＡに対して作成される市販前の提出文書である(21 USC 、360c(i))(21 CFR 807.92(a)(3))。ただし５１０（ｋ）の「様式」は存在せず、21 CFR Part 807 Subpart E におい

て５１０（ｋ）提出の要件が説明されている。提出者は１点以上の類似の合法的に市販されている機器と自社の機器を比較する必要がある。21 CFR 807.92(a)(3)に記載されているように合法的に市販されている機器とは、1976 年 5 月 28 日以前に合法的に市販されている機器(変更前の機器)またはクラスⅢからクラスⅡまたはⅠに細分類されている機器もしくは５１０（ｋ）の手続きを経て SE であることが認められている機器のことである。最近になって５１０（ｋ）の手続きにより許可された機器が同等性を主張するための前例として選択されることが多いが、同一の使用目的に関して合法的に市販されているどのような機器でも前例として使用することが可能である。ＰＭＡ手続きによって承認されてクラスⅢの機器はクラスⅡの機器の前例としては使用できない。

実質的な同等性は規定によって使用目的、デザイン、機能、安全性、有効性、添付文書記載内容、基準およびその他の特性に関して証明されることになるが、機器が全く同じであることは条件とはしていない(21 USC 、360c(i))。さらにＯＩＶＤはクラスⅡの機器の評価概要をインターネット上で公開している。これらの文書では、クラスⅡの機器とその前例の機器の実質的な同等性を立証するために使用されたデータが要約されている。通常の提出内容をよりよく理解し、これらの要約で示されている情報とデータのタイプを検討する上で製造者にとってこれらの文書は役立つものと思われる。

　当該機器が実質的に同等であると言明する命令を受け取るまでは、製造者は機器を市販してはならない(21 USC 、352(o))。機器が実質的に同等であると判定されたならば、米国内での市販が可能となる。これによってこの機器の商業的流通が「解禁」されたことになる。実質的な同等性の判定は通常は 90 日以内で行われ、依頼者から提出された情報に基づいて行われる。

新規分類

　この新規の手続きは、自動的にクラスⅢに分類されていて、特定できる前例となる機器がない新たな機器に適用される仕組みである。この手続きでは、製造者が当該機器に関してクラスⅢからクラスⅠまたはⅡへのリスクに基づく分類の格下げを申請することが可能である。これはクラスⅠまたはⅡの機器の定義を満たす中等度のリスクまたは低リスクプロファイルの機器に適用される(21 USC 、360c(f)(2))。

　機器が新規手続きを介して分類された場合には、機器のタイプを規定した新規の規則とクラスⅡの機器に関しての全般的な特別管理ガイダンス文書が公表される(21 USC 、、360c(a)(1)(B), 360c(e)(2))。この特別管理ガイダンス文書は、機器のタイプの範囲を規定し、それ以降の同一使用目的のための機器の文書提出に関する助言を記載したものである。

　新規手続きによってクラスⅡに分類された機器は、同一の使用目的を持つその他の機器の前例として利用することが可能である(21 USC 、360c(f)(2)(B))。ある機器がクラスⅢの高リスク機器であると判定されたならば、以下に述べるように新規の申請は認められず、機器製造者はＰＭＡの提出を義務付けられる(21 USC § 360c(f)(2)(B)(ii))。このようなことから、我々は新機器が分類の格下げに該当すると製造者が考える場合には、新規の５１０（ｋ）を提出する前にＦＤＡと協議することを勧めている。

市販前承認（ＰＭＡ）

市販前承認は、クラスⅢの医療機器の安全性および有効性を評価するための科学的かつ法的審査のＦＤＡによる手続きである。クラスⅢの機器は、ヒトの生命を支持または維持し、ヒトの健康障害の予防において相当程度の重要性を有し、また疾患または傷害の潜在的かつ不当なリスクを及ぼす可能性のある機器である(21 USC§360c(a)(1)(C))。大部分のクラスⅢの機器は、市販前に法令のセクション 515 に従って市販前承認申請(ＰＭＡ)によるＦＤＡの承認を必要としている(21 USC 、360e(a))。ＰＭＡの承認は、当該機器がその使用目的に関して安全かつ有効であることを合理的に保証する研究の報告が申請書に十分に記載されているというＦＤＡの判定に基づいて行われる(21 USC 、360e(c)(1))。ＰＭＡ申請書の QS 要件を書き込む部分については、ＦＤＡはそのようなシステムを開発するための最も負担の少ないアプローチを決定するために申請者と協力することになる。

希少疾病の診断のための人道的使用に関する規制免除

人道的使用に供する機器(HUD) (21 CFR 814 Subpart H)とは、米国内で発症したり影響が表れるのが年間 4,000 人未満であるような疾患や症状の治療・診断によって患者に役立つことを目的とした機器のことである。 規則中のこの HUD の規定は、これらの集団に影響を与えている疾患の治療または診断のために使用する機器の開発にとって刺激策としての短縮された規制手続きを提供するものである。

ＦＤＡは HUD の定義を満たす検査機関の開発によるＩＶＤＭＩＡの規制要件に関しては、自由裁量権を行使し続ける予定である。

許可または承認されたＩＶＤＭＩＡの修正

ＦＤＡはすべての医療機器(ＩＶＤを含む)の反復性に対応するための一連の確立された仕組みを持っている。

クラスⅡの製品設計において軽微な変更を行った機器製造者は、「既存の機器の変更に関しての５１０（ｋ）提出時期の決定」という標題のＦＤＡガイダンスを参照すべきである。この文書で推奨されている内容によれば、機器の性能に大きな変化がない限りは、新規の５１０（ｋ）の提出なしに軽微な変更を許可された機器に対して行うことが可能となっている。ＯＩＶＤは継続的なＩＶＤの改善は必要なことであると考えており、変更を実施する前のＦＤＡによる検討なしに、５１０（ｋ）によって許可されたＩＶＤへの多くの変更は安全に実施され、製造者によってその妥当性が検証され、変更を裏付ける文書は施設内で保管されていると信じるものである。

製品設計に顕著な変更を行ったが、使用目的や基本的な技術では変更がない場合にクラスⅡのＩＶＤの製造者は、「新規５１０（ｋ）パラダイム--市販前告示において実質的な同等性を証明するための代替アプローチ」において記載されている「特別５１０（ｋ)」と呼ばれる簡素化された提出物を提出することが可能である。これによって、当該装置を製造するために使用した設計管理作業の要旨、機器の変更の影響を評価するために使用したリスク解析の確認書、検査および/または妥当性確認作業の確認書、そして設計管理との整合性の証明書を含む機器の変更に関連する情報を中心とした合理化された(30 日)評価手順が可能となる。

ＰＭＡによって承認された機器であるクラスⅢの変更は、機器の変更の程度に応じて異なるやり方で扱われる。製造工程または製造方法を変更したクラスⅢのＩＶＤの製造者は、30 日ＰＭＡ補

助資料と呼ばれる合理化された提出物を提出することができる。クラスⅢの機器の軽微な変更はリアルタイム補助資料と呼ばれるタイプのＰＭＡ補助資料において評価される。これによってＦＤＡは焦点を絞った効率的な評価を「リアルタイム」で行うことになる。機器の使用目的や基本的技術が変わるような変更を含む重要な変更は、別のタイプのＰＭＡ補助資料に照らして検討される。しかしながら、これらの補助資料では必ずしも製造情報の新たな評価または新たな施設の査察が求められるわけではない。

ＯＩＶＤは、ＩＶＤＭＩＡがまさにその性質上、機器の変更に対する慎重に検討されたアプローチを必要とする独自の技術的または生体情報学的な課題を投げかけていることは承知している。例えば機器の製造までに用いた患者コホートのデータおよび試験的開発において用いた機器製造までの工程それ自身は通常は、最終的な検査結果に重大な影響を及ぼすはずである。検査への入力項目の軽微な変更でさえも、検査の成績に潜在的に大きな影響を及ぼす可能性がある。ＩＶＤＭＩＡの変更が検査成績、解釈および新製品の寿命の早期における結果にどのように影響するかを検討することにより、依頼者がＦＤＡと協力しながら、ＩＶＤＭＩＡの変更が公衆衛生のニーズに最善の形で応えられるような方法で規制を確実に実施する仕組みを作り上げることができると我々は考えている。

添付文書記載情報

ＩＶＤＭＩＡを含むＩＶＤは、「そのような情報に該当するものがない場合を除いて」添付文書記載情報の要件の規制を受ける(21 CFR 、809.10)。添付文書での記載を求められたり、ＩＶＤＭＩＡの場合に該当する情報には、検査の商品名および正式名(ある場合には)、検査の使用目的、警告および使用上の注意の説明文、製造者が属している事業所名と場所が含まれる(21 CFR§809.10(a))。ＦＤＡはＩＶＤＭＩＡに関してはロット番号や管理番号が適用される要件になるとは考えていない。

ＩＶＤＭＩＡを製造する検査機関は、先に要件を満たすような電子添付文書を作成・維持し、そのような添付文書が公に入手できるようにし、ＩＶＤＭＩＡの検査機関報告においてそのような電子添付文書に関するインターネットアドレスを表示することを我々は推奨する。同時にＩＶＤＭＩＡを開発する検査機関はそのような添付文書を検査機関で維持し、そのような添付文書は要請があれば入手可能であることを示す旨をＩＶＤＭＩＡの検査機関報告に加えることを我々は勧める。ＩＶＤはまた追加的は添付文書記載情報の要件に従わなければならない(21 CFR 809.10(b))。ＦＤＡが特別のタイプのＩＶＤＭＩＡに関する特別管理ガイダンス文書を公表したり、特別のＩＶＤＭＩＡを承認した場合には、当局はすべての機器と同様に当該機器または当該タイプの機器に関して適用可能な添付文書記載情報の要件を検討することになる。ＦＤＡはＩＶＤＭＩＡの製造者に対して、CLIA の要件がどの部分においてＦＤＡの添付文書記載情報の要件を満たすと考えているかを市販前提出物において示すように勧めている。

1.4.2 米国ＦＤＡによるガイダンス、コンセプトペーパーの例（２）

本項では、ＦＤＡによるクラスⅡ体外診断薬の特別規制の例として、「クラスⅡ　特別管理ガイダンス文書：ＲＮＡプレアナリティカルシステム（分子診断検査に使用する RT-PCR 用ＲＮＡ採取・安定化・精製システム)」の要約を記す。

クラスⅡ　特別管理ガイダンス文書：ＲＮＡプレアナリティカルシステム（分子診断検査に使用するRT-PCR用ＲＮＡ採取・安定化・精製システム）
米国保健社会福祉省食品医薬品局医療機器放射線保健センター、体外診断機器審査安全室、免疫学血液学的検査機器部
２００５年８月２５日発行

1. 序文

本ガイダンス文書は、ＲＮＡプレアナリティカルシステム（ＲＮＡ採取・安定化・精製システム）のクラスⅡ（特別管理）への分類支援を目的とし、特別管理ガイダンスとして作成された。ＲＮＡプレアナリティカルシステムの用途は、患者検体を採取、保存、輸送し、検体中の細胞内ＲＮＡを安定化した後に、体外分子診断検査に使用する RT-PCR（リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法）用細胞内ＲＮＡを単離及び精製することである。

システムは検体採取機器、核酸単離及び精製用試薬、処理試薬/処理具（チューブ、カラム等）で構成され、核酸単離及び精製段階自動化装置を含むことが可能である。

本ガイダンスはＲＮＡプレアナリティカルシステムの分類について発表する連邦広報告示とともに発行される。ＲＮＡプレアナリティカルシステムの市販前届出（５１０（ｋ））を行う企業は、本特別管理ガイダンス文書の記載事項に対応する必要がある。しかし企業には、自社機器の本ガイダンスの推奨事項への適合、または何らかの方法による同等の安全性及び有効性の保証のみが求められる。

ＦＤＡのガイダンス文書は、本ガイダンスも含め、法的強制力のある責任を確立するものではない。むしろガイダンスは、あるテーマに関するＦＤＡの現在の考え方を記述するものであって、特定の規制上あるいは法制上の要件が引用されている場合を除き、単に勧告として捉えられるべきである。ＦＤＡのガイダンスにおける should（～すべき）という言葉の使用は、何らかの提言あるいは勧告であって、要求事項ではないことを意味する。

最も負担の少ないアプローチ

本ガイダンスに記載されている問題は、貴社が機器を市販する前に対処する必要性があると当局が確信するものである。当局は本ガイダンスの作成に際し、ＦＤＡの意思決定に関連する法定基準を入念に検討した。加えて、本ガイダンスにおいて提案される方法による法定及び規制基準への順守、並びに当局が示す問題への対処を試みる過程において、貴社が負う可能性のある負担を検討した。当局は、本ガイダンス文書に記載の問題の解決に際し、最も負担の少ないアプローチを検討したと考える次第である。しかしながら、更に負担が軽くなるアプローチが他にあると貴社が考える場合、当局としては、「業界向けガイダンス：最も負担の少ない問題の解決に向けたアプローチの提案」（当局のウェブサイト http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html にて入手可能）に概要が記されている手順を踏まえることを勧める。

2. 背景

特別管理は、一般管理と組み合わせた場合ＲＮＡプレアナリティカルシステムの安全性及び有効性を十分かつ合理的に保証するとＦＤＡは確信する。このジェネリックタイプの機器の市販を意図

する製造業者は、(1)21 CFR 807 Subpart E に記載されている市販前届出の要求事項を含め、連邦食品医薬品化粧品法（the act）の一般管理に従い、(2)本ガイダンスに記載されている機器に関連する健康リスクに対処し、(3)機器を市販する前にＦＤＡより実質的同等性（Substantial Equivalence ミ SE）の判定を得るべきである。

本ガイダンス文書にはＲＮＡ採取・安定化・精製システムに関する分類規定及び製品コードが記載されている（第 4 章–適用範囲を参照のこと）。更に本ガイダンスには健康リスク及び、（製造業者が従い、一般管理と組み合わせることを想定した）ＲＮＡプレアナリティカルシステムに伴うリスクに全般的に対処し、時宜を得た市販前届出（５１０（ｋ））の審査及び認可へと至る方法が記載されている。本ガイダンスは、市販前届出の特定内容要求事項に関する他のＦＤＡ文書の補足である。21 CFR 807.87 及び５１０（ｋ） マニュアル ミ 市販前届出: ５１０（ｋ） ミ医療機器に関する規制要求事項 （Regulatory Requirements for Medical Devices: : http://www.fda.gov/cdrh/manual/510kprt1.html）等の本テーマに関する他のＦＤＡ文書も参照するべきである。

「新５１０（ｋ）パラダイム–市販前届出における実質同等性の実証への代替アプローチ：最終ガイダンス」で述べられているように、製造業者は通常５１０（ｋ）(Traditional 510(k))または簡略５１０（ｋ）(Abbreviated 510(k))のいずれかを提出することができる。特にＦＤＡが新機器の届出を行う際に対処する必要があると考えられる諸事項に関する勧告を提供するガイダンス文書を発行した場合、ＦＤＡは簡略５１０（ｋ）による新機器の実質的同等性の実証が最も負担の少ない方法であると考える。

3. 簡略５１０（ｋ）申請書の内容及び形式

簡略５１０（ｋ）申請書には、当該機器に関して提案された、機器の情報、用途、使用方法を十分に示すラベリングを含め、21 CFR 807.87 の要求事項に対応する内容が記載されなければならない。簡略５１０（ｋ）の場合、ＦＤＡは 21 CFR 807.87(f) または (g)の意義の範囲内において、サマリーレポートの内容を適切な支持データと見做す可能性があるため、サマリーレポートを含めることを勧める。サマリーレポートには、機器の製造及び試験段階における本ガイダンス文書の使用状況、並びに実施した方法または試験内容を記載するべきである。またレポートには試験データの概略または本ガイダンスにおいて示されたリスクに対処するために採用された合格基準に関する記述、並びに新たに特定された当該機器特有のリスクを記載するべきである。本章では 21 CFR 807.87 の要求事項を部分的に満たすための情報、並びに簡略５１０（ｋ）に含むことを推奨するその他の項目を提案する。

表紙

表紙には簡略５１０（ｋ）の提出である旨を明記し、本ガイダンス文書のタイトルを記載するべきである。

ラベリング案

ラベリング案は、機器に関する情報、用途及び使用方法を十分に示すものであるべきである（この種の機器のラベリングに含むべき特定情報に関しては第 8 章を参照のこと）。

サマリーレポート

　サマリーレポートには下記事項を記載することを推奨する：

・ 当該機器に関する情報及びその用途。情報には性能に関する十分な詳細、また適切な場合はラベル表示されている当該機器の詳細図を含めることを勧める。また「使用の適応（indication for use)」エンクロージャも提出するべきである。

・ 当該機器の構造に関する情報。情報には性能に関する十分な詳細、また適切な場合はラベル表示されている機器の詳細図を含めることを勧める。

・ 一般的にリスク因子を評価するために採用したリスク解析法の特定並びに当該機器の構造詳細及びその解析結果（ＲＮＡプレアナリティカルシステムの使用に伴う一般的健康リスクについては第5章を参照のこと）。

・ 本クラスⅡガイダンス文書に記載されているリスク、並びに自社のリスク解析において新たに特定されたリスクに対処する当該機器の特性に関する考察。

・ 本ガイダンス文書の第6章及び第7章に記載されている各性能的側面に対処するために採用または採用を意図した試験方法に関する略述。推奨された試験方法を実践する場合は、当該試験に関する記述ではなく、方法名を記載する。推奨試験方法に変更を加える場合は、当該方法名を記載してもよいが、変更の内容及び理由について十分な情報を提供するべきである。各試験に関して貴社は(1) 試験結果から得られたデータを表等の形で明確かつ簡潔に提示するか、または(2) 試験結果に対して適用する合格基準について記述するかのいずれかを選ぶことが可能である（品質システム規制に関する設計管理- 21 CFR 820.30, Subpart C も参照のこと）。

・ 当該機器の設計または試験の如何なる部分に関しても、認知規格の利用を選択する場合は(1)当該製品が市販される前に試験が実施され、定められた合格基準を満たす旨、または(2) 当該規格への適合宣言のいずれかを含めることが可能である。適合宣言は試験結果に基づくため、当局は貴社が当該規格に示される試験を完了するまでは、厳密には適合宣言を提出することは不可能であると考える。詳細については連邦食品医薬品化粧品法の514(c)(1)(B)及びＦＤＡガイダンス、実質的同等性の判定における規格の使用：業界及びＦＤＡ向け最終ガイダンス（http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.html）を参照されたい。

　ＦＤＡによって特定されたリスクまたは貴社のリスク解析において新たに特定されたリスクへの対処方法が明確ではない場合、当局は当該機器の性能特性について追加情報を求める可能性がある。また当局は、貴社の合格基準の妥当性を評価するために必要とする場合にも追加情報を求める可能性がある（当局は 21 CFR 807.87(l)に基づき、実質的同等性の判定において必要とされる如何なる追加情報についても請求を行う可能性がある）。

　簡略５１０（ｋ）を提出する代わりに、貴社は21 CFR 807.87に基づいて要求され、本ガイダンスに記載されている全ての情報及びデータを提供する通常５１０（ｋ）を提出することができる。通常５１０（ｋ）には、貴社が採用する方法、データ、合格基準及び結論の全てを網羅するべきである。自社の認可済み機器の改良を検討する製造業者は、特別５１０（ｋ）の提出を検討するべきである。

4. 適用範囲
　本文書の適用範囲は、21 CFR 866.4070（製品コード NTW）に記載されている様に下記の機器に限定される。

21 CFR 866.4070 ＲＮＡプレアナリティカルシステム
　ＲＮＡプレアナリティカルシステムの用途は患者検体を採取、保存、輸送し、検体中の細胞内ＲＮＡを安定化した後に、体外分子診断検査に使用される RT-PCR（リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法）用細胞内ＲＮＡを単離及び精製することである。
　これらのシステムは検体採取機器、核酸単離及び精製用試薬、処理試薬/処理具で構成され、核酸単離及び精製段階自動化装置を含むことができる。

5. 健康リスク
　検体採取段階、もしくはＲＮＡ安定化または精製の段階におけるシステム故障により、サンプル中のＲＮＡの質及び量が低下する可能性がある。ＲＮＡの質が低い場合、検査時にＲＮＡの転写シグナルレベルの確実性が損なわれ、不正確な検査結果または不適切な患者管理もしくはその両方を招く可能性がある。ＲＮＡの質が低い場合、当該サンプルは RT-PCR 法での使用が不可能となる。その結果検体の再採取が必要となり、診断の遅延につながる可能性がある。更に検体のタイプによっては、再採取はさらなる患者リスクを招く可能性がある（例：組織生検）。リスクのレベルは診断された疾患または管理状態／ステージに応じて異なる。ＲＮＡ検査の結果は常にその他の臨床的要素と兼ね合わせて検討するべきである。
　ＦＤＡは、本文書において取り上げられているＲＮＡプレアナリティカルシステムの使用に一般的に伴う健康リスクを下記の表に示した。特定されたリスクの推奨緩和策は、下記の表に示すとおり、本文書中に記載されている。リスク解析は、貴社の機器に特有の新たなリスクを特定するために市販前届出の申請書を提出する前に実施し、申請書にはリスク解析方法を記載するべきである。本文書に記載されているリスクに対して別のアプローチを選択する場合、または本文書に記載されていない新たなリスクを特定した場合、当該リスクに対処するために活用したアプローチの有効性を立証するために十分な詳細を記載するべきである。

6. 機器に関する記述
　５１０（ｋ）には規制、製品コード及び合法的に市販されているプレディケートデバイス（predicate device）について記載するべきである。プレディケートデバイスとの比較における、ＦＤＡによる当該機器のあらゆる面に対する効率的審査を促進するために、類似点及び相違点の概要を示す表を記載するべきである。
　新機器の主要審査事項は、特定用途、検体のタイプ及び活用した技術である。説明情報に加え、当該新機器について十分に情報を提供するために、当該機器の技術に関する、適切な専門家による検証済み参考文献を提出することが可能である。ＲＮＡプレアナリティカルシステムの特徴を十分に示すために下記の説明情報を記載するべきである。

用途

当該機器の用途を明確に説明するべきである。用途には当該機器の構成要素（例：チューブ、精製用試薬）、当該機器に使用する検体のタイプ、対象とする用途（例：採取、保存、輸送、安定化）及び処理対象分析物（例：細胞内またはウイルスＲＮＡ）を明記し、当該機器が使用される分子診断検査のタイプを列挙するべきである。

メソドロジーに関する記述

当該システムのメソドロジーのあらゆる側面に関する十分な説明を提供するべきである。下記事項を含むことが可能であるが、これらに限定されるものではない。

・ 当該機器の、採取、安定化、または精製機能の実行を目的とした設計の詳細
・ 当該システムにおいて使用される可能性がある検体のタイプ
・ 装備または推奨される構成要素及び当該システムにおけるその機能

7. 性能特性

抽出されたＲＮＡの質は、RT-PCR 診断検査を質の高いものとする上で非常に重要である。ラベリングの記載内容に従い、RT-PCR 分析における使用に対するＲＮＡの安定性、純度、完全性、収量、繰り返し性、再現性及び適合性を実証するために、臨床検体を用いて、統計に基づいた調査を実施するべきである。

特定調査推奨事項

採取パラメータ：

血液検体採取量

血液採取装置がラベリングに記載した有効期間にわたり、標準採取量の 90%から 110%の間の量を維持できるか否かを評価することにより、ラベリングに記載した採取量を実証するべきである。採取量に関する調査デザイン及びパラメータの例は、「静脈血検体採取用採血管及び添加剤：認可標準　第 5 版（2003)」、米国臨床検査標準協議会（CLSI)、文書 H1-A5 に詳述されている。

その他の検体材料（細胞、組織）

検体採取及び保存方法に関する選択内容を記録し、正当化することを推奨する。検体採取に関して質問がある場合は、体外診断機器評価安全性事務局内の該当部署まで問い合わせをするべきである。

ＲＮＡの品質に関する評価：

ＲＮＡの収量

当該システムから得られるＲＮＡの最低収量を設定し、一貫して達成可能であることを実証するデータを提供するべきである。ＲＮＡの収量は通常 Tris-Cl(pH 7.5)で希釈し、分光光度計を用いて測定する 260 nm (A260)の吸光度と定められている。

ＲＮＡの安定性

当該システムが許容性能（例：ＲＮＡ収量、純度及び遺伝子の転写プロファイルの微小変化）を貴社が推奨する検体の保存時間及び温度において維持する能力を評価することにより、ラベリングに記載した検体保存及び輸送に関する内容を実証するべきである。
適切な調査としては貴社がユーザーに推奨する温度、時間の諸条件、または凍結解凍サイクルの回数において実施する血液検体から単離したＲＮＡの分析が含まれると考えられる。特定の RT-PCR 診断検査方法におけるＲＮＡの収量、純度、完全性、及び性能の許容範囲基準を明確に記述するべきである。

ＲＮＡの純度及び完全性

ＲＮＡ純度の許容範囲を設定するべきである。通常は pH 7.5 で A260/A280 とされている。単離されたＲＮＡの全体的な完全性を実証するデータを提供するべきである。また精製されたＲＮＡサンプル中のゲノムＤＮＡ(gDNA)の許容レベルを設定し、その支援データを提出するべきである。

RT-PCR に対する適切性及び検査の検証

分子診断検査に使用される RT-PCR 法実施において、当該システムが使用可能であることを実証するために、RT-PCR 検査による当該システムの試験を含むべきである。
当該検査がＦＤＡによる審査を通過したもの、または承認を受けたものではない場合、貴社は５１０（ｋ）に検証内容を記載するべきである。

適合性の調査には、ＲＮＡプレアナリティカルシステム内の試薬が核酸増幅を阻害していないことを実証するための試験を含むべきである。

機器の安定性：

有効期間（例：試薬その他の構成要素）を立証するために、機器の安定性試験を含むべきである（EN 13640 ミ 2002 体外診断用試薬の安定性試験を参照のこと）。

精度（繰り返し性／再現性）：

ＲＮＡ採取・安定化・精製用システムの再現性を十分に検査するべきである。
「定量測定法の精度実績の評価：認定ガイダンス」（２００４年）臨床・検査標準協会（CLSI）文書 EP5-A2、「定性試験実績の評価のためのユーザープロトコル：認定ガイダンス（２００２年）、CLSI 文書 EP12-A、及び「定量検出限界値の設定のためのプロトコル：認定ガイドライン」（２００４年）、CLSI 文書 EP17-A に試験デザイン、計算のためのガイドライン、及び性能に関する記述のためのフォーマットが記載されている。

試験デザインには下記の内容が含まれるべきである。

・ 試験は、intra-assay、inter-assay 及び total-assay の再現性を特徴づけが可能となるようにデザインする
・ 当該機器に対する推奨ＲＮＡ濃度に近い様々なＲＮＡ濃度の適切な試料を使用する。試料の数は最低１０以上とすることを推奨する。当該機器と共に使用される全タイプの試験サンプル（例：全血、口腔スワブ、組織またはその他対象となるマトリックス）に対して試験を行うべきである。

・ 再現性試験で使用されるサンプルは、確実に試験場において実際の患者検体から得られたものとする。擬似サンプルは患者検体が入手できない場合のみ使用することができる。処理は当該機器のラベリングに記載される推奨手順を模倣したものとするべきである。
・ 試験場は３箇所以上とし、各試験場に配置される複数のオペレーターは、教育及び経験の観点から潜在的ユーザーを反映する者とするべきである。市販後に試験実施のためのユーザートレーニングが必要な場合はオペレーターのトレーニング時に情報を提供するべきであるが、想定されていない場合は、試験場において（添付文書以外の）トレーニング内容を追加するべきではない。
・ 貴社システムのＲＮＡ収量の再現性及び繰り返し性の特性を示す。試験は最低３人の有資格オペレーターが実施し、各機器のＲＮＡ収量は分光光度法を用いて測定するべきである。各検体及びオペレーター、並びに全オペレーター及び試験場の平均、標準偏差、変動係数を報告するべきである（繰り返し性の一評価基準として）。
・ ＲＮＡの純度及び完全性の再現性並びに繰り返し性を確立する。３セットの試験器具を用いて３人以上のオペレーターが試験を実施するべきである。各機器のＲＮＡの収量は分光光度法を用いて測定するべきである。結果が、ラベリングに記載されるＲＮＡ純度の設定範囲内にあることを実証するべきである。
・ 機器のオペレーター、ロット、実施日、試験所等の差異にかかわらず再現可能なＲＮＡの転写シグナルレベルが得られることを立証する。
・ 再現性試験で使用される手順は、ユーザーに対して推奨される添付文書記載の手順と同一であることを確実にする。
・ 当該システムの期待性能を十分に検証するために、複数の製品ロット及び装置（試験システムの一部である場合）を使用する。

貴社が提出する５１０（ｋ）の試験デザインに関する記述箇所において、試験時の安定要因及び不安定要因（例：試薬ロット、オペレーター）を明示し、データを評価するために用いた計算方法及び統計解析手法に関する記述を含むべきである。

装置の装備及びソフトウェア（該当する場合）

システムにＲＮＡの単離及び精製段階の自動化用装置が含まれる場合、http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/337.pdf にて入手可能な文書、ＦＤＡ／ＣＤＲＨ「ＦＤＡ審査員及び業界向けガイダンス：医療機器に含まれるソフトウェアの市販前申請に関するガイダンス」に詳述される全ての情報を提出内容に含むべきである。装備方法を明示するために、装置マニュアルの写しを含めるべきである。繰り返し性及び再現性データを含む全ての分析性能データは当該自動システムを用いて作成するべきである。

8. ラベリング

市販前届出の申請書には、21 CFR 807.87(e)の要求事項を満たすために十分なラベリングに関する詳細を記述するべきである。下記の提案事項の目的は、21 CFR 807.87(e)の要求事項を満たす推奨ラベリングの作成を支援することにある。最終ラベリングは５１０（ｋ）審査を通過するために必要とされるわけではないが、体外診断機器の州際通商が開始される前に 21 CFR 809.10 の要求事

項を満たさなければならない。

使用説明

検体採取（例：血液）からＲＮＡの単離及び精製までの段階における当該システムの明確かつ簡潔な使用方法を提供し、ＲＮＡの単離及び精製の段階における推奨ワークフローを記載するべきである。適切な場合には絵文字及びフロー図を使用するべきである。

限界

ラベリングには貴社システムの限界に関する下記の様な文言を記載することを推奨する。

・ 性能特性は全ての転写物に対して確立されたものではない。ユーザーは対象となる他の転写物に対して、適切なシステム性能特性を定めることに責任を負う。

・ 本システムの用途は、ヒト全血から抽出された細胞内ＲＮＡの精製であり、ゲノムＤＮＡまたはウイルス核酸の精製における使用は意図されていない。

・ 本システムの用途は、白血球数が 4.8×10^6 ～1.1×10^7 白血球/ml のヒト全血から抽出された細胞内ＲＮＡの精製である。

安定性

製品の保管条件及びサンプルの安定性に関する情報をラベリングに記載することを推奨する。

性能特性

ＲＮＡの純度、収量、繰り返し性、再現性、及び遺伝子転写レベルの安定性等の製品の性能情報をラベリングに記載することを推奨する。性能特性を確立する上で使用されたプロトコルに関して、使用材料及び結果を含めた全側面から説明することを推奨する。

ユーザーマニュアル

ソフトウェアが貴社製品の構成要素とされる場合は、ＲＮＡプレアナリティカルシステムの全構成要素に関するユーザーマニュアルの提供を推奨する。マニュアルにはソフトウェアの役割、ユーザーとソフトウェアとのインターフェース、並びに性能試験の結果に関する十分な記述を施し、当該ソフトウェアが本来の機能を発揮することを実証するべきである。

ユーザーによる当該ソフトウェアの正確な使用を促進する目的において、コンピューター画面上のアイコン、グラフィカルユーザインターフェイス（GIU）等を推奨する。

可能な場合は、ユーザーが誤操作または装備の失敗を認識する方法及びトラブル解決の手引きもユーザーマニュアルに記載するべきである。

1.4.3 米国ＦＤＡによるガイダンス、コンセプトペーパーの例（３）

本項では、ＦＤＡによるクラスⅡ体外診断薬の特別規制の例として、「クラスⅡ特別管理ガイダンス文書：心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システム」の要約を記す。

クラスⅡ特別管理ガイダンス文書：心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システム

米国保健社会福祉省食品医薬品局医療機器放射線保健センター、体外診断機器審査安全室、化学毒性学的検査機器部
２００９年１０月２１日発行

1. 序文

本ガイダンス文書は、心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムのクラスⅡ（特別管理）への分類支援を目的とし、特別管理ガイダンスとして作成された。心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムは、同種移植片の機能が安定している心臓移植患者における急性細胞性拒絶反応（ACR）の可能性の低さを確認することを支援するために、複数の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを測定し、シグネチャ（パターン、分類子、インデックス、スコア）を生成するために測定情報を結合する機器である。

本ガイダンスには市販前届出書の作成及び心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムのラベリングに関する製造業者への推奨事項が記載されている。本文書中の推奨事項は、同種移植片の機能が安定している心臓移植患者における急性細胞性拒絶反応の可能性の低さの確認手段として使用される、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法（qRT-PCR)、発現マイクロアレイ等のＲＮＡ発現解析に適用される。心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムにおいては、医師が安定した心臓同種移植患者を管理する際に支援となる結果を創出することを目的として、測定にアルゴリズムが適用される。

心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムは、ACR の診断、治療に対する反応の予測または検出、もしくは心臓同種移植患者に対する最適な治療の選択を目的として使用されることは意図されていない。

本ガイダンスは心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムの分類について発表する連邦広報告示とともに発行される。心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムの５１０（ｋ）市販前届出を行う企業は、本特別管理ガイダンスの記載事項に対応する必要があり、本ガイダンスの推奨事項への適合、または安全性及び有効性に関して同等の保障を与える何らかの方法のいずれかにより、当該機器が本ガイダンスに記載されている安全性及び有効性に関する諸事項に対応していることを示さなければならない。

最も負担の少ないアプローチ

本ガイダンスに記載されている諸事項は、貴社が機器を市販する前に対応する必要性があると当局が確信するものである。当局は本ガイダンスの作成に際し、ＦＤＡの意思決定に関連する法定基準を入念に検討した。加えて、本ガイダンスの記載内容に従い、当局が示す問題への対処を試みる過程において、貴社が負う可能性のある負担を検討した。当局は、本ガイダンス文書に記載の問題の解決に際し、最も負担の少ないアプローチを検討したと考える次第である。しかしながら、更に負担が軽くなるアプローチが他にあると貴社が考える場合、当局としては、「最も負担の少ない問題の解決に向けたアプローチの提案」（当局のウェブサイト http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073704.pdf にて入手可能）に概要が記されている手順を踏まえることを勧める。

2. 背景市販前届出

このジェネリックタイプの機器の市販を意図する製造業者は、以下を遵守しなければならない。

・ 21 CFR 807 Subpart E に記載の市販前届出の要求事項を含め、連邦食品医薬品化粧品法(the act)の一般管理に従うこと。

・ 本ガイダンスにおいて示される心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムに伴う特定の健康リスクに対処することにより当該機器に対して展開される特別管理に従うこと。

・ 機器を市販する前にＦＤＡより実質的同等性（Substantial Equivalence ミ SE）の判定を得ること。(21 CFR 807.81 及び 807.87 も参照のこと)

ＦＤＡは、the act の一般管理と組み合わせた場合、特別管理によって十分にこれらの機器の安全性及び有効性の合理的保証が提供されると確信している。

本特別管理ガイダンス文書は、心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムの分類に関する規制及び製品コードを示している（第 3 章　適用範囲を参照されたい)。また本ガイダンス文書には、これらの機器に関係するリスクの対処に関する製造業者向け推奨事項も記載されている。

本文書は市販前届出の特定内容要求事項に関する他のＦＤＡ文書を補足するものである。21 CFR 807.87 及びガイダンス「通常及び簡略５１０（ｋ）のフォーマットｓ」も参照するべきである。「新５１０（ｋ）パラダイム-市販前届出における実質同等性の実証への代替アプローチ：最終ガイダンス」に記載されているように、製造業者は通常５１０（ｋ）(Traditional 510(k))、簡略５１０（ｋ）(Abbreviated 510(k))または特別５１０（ｋ）(Special 510(k)）のいずれかを提出することができる。ガイダンス文書が存在する場合、特別管理が確立された場合、またはＦＤＡが当該機器に関する一致規格を認めた場合、製造業者は簡略５１０（ｋ）の提出を選択することができる。自社の認可済み機器の改良を検討する製造業者は特別５１０（ｋ）を提出することができる。

3. 適用範囲

本文書の適用範囲は、21 CFR 862.1163（製品コード OJC）に記載されている下記の機器に限定される。

21 CFR 862.1163　心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムは、同種移植片の機能が安定している心臓移植患者における急性細胞性拒絶反応（ACR）の可能性の低さを確認することを支援するために、複数の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを測定し、シグネチャ（パターン、分類子、インデックス、スコア）を生成するために測定情報を結合する機器である。

心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムは臨床マルチプレックス検査システムの装備を必要とする可能性がある。マルチプレックス検査システムの装備は 21 CFR 862.2570 によって規制されている。このような装備に関する手引きは、業界及びＦＤＡ職員向けＦＤＡガイダンス、「クラスⅡ特別管理ガイダンス文書：臨床マルチプレックス検査システムの装備」に示されている。貴社の心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムに試験用臨床マルチプレックス検査システムが装備される場合は、試験及び装備の両方に関する情報を一つの５１０（ｋ）に記載することができる。システムの製造業者が装備についてのみ５１０（ｋ）の提出を希望する場合は、試験の市販前届出と同時に提出することができる。

心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムは、ACR の診断、治療に対する反応の予測または検出、もしくは心臓同種移植患者に対する最適な治療の選択を目的として使用されることは意図されていない。

4. 健康リスク

心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムは、同種移植片の機能が安定している心臓移植患者における急性細胞性拒絶反応の可能性の低さの確認を支援することを意図されている。この性能を発揮できない場合は、誤った試験結果が導かれる可能性がある。結果が偽陽性の患者はよりリスクの高いグループに、また偽陰性の患者はよりリスクの低いグループに誤って分類されることになる。ACR の誤分類は、付添い人の心理的疲労、不適切なカウンセリング及び不十分な患者ケアを伴う不適切な患者管理を招く可能性がある。

ＦＤＡは下記表中に本システムの使用に一般的に伴う健康リスクを示した。特定されたリスクを緩和するための推奨方法は下記の表の通り本ガイダンス文書中に記載されている。市販前届出を提出する前にリスク解析を実施し、当該機器に特有のリスクを特定するべきである。リスクは使用する発現試験のタイプ、試験用途、サンプルのタイプ、及び結果の使用法によって異なる可能性がある。市販前申告書にはリスク解析方法を記載するべきである。本文書に記載されているリスクに対処する上で代替アプローチの使用を選択する場合、または本文書に未記載のリスクを特定した場合は、対処するために使用したアプローチの正当性を立証するために十分な詳細を記載するべきである。

5. 機器に関する記述

規制及び上述の第 3 章に記載の製品コードにより、貴社の機器を特定することを推奨する。合法的に市販されているプレディケートデバイス（predicate device）も特定されなければならない。21 CFR 807.87(f)。ＦＤＡがプレディケートデバイスとの比較において、当該機器のあらゆる面を効率的に審査することができるように、類似点及び相違点の概要を示す表を記載するべきである。

新機器の主要審査事項は、特定用途、検査検体のタイプ及び活用した技術である。下記の説明情報に加え、当該新機器について十分に情報を提供するために、当該機器の技術に関する、適切な専門家による検証済み参考文献を提出することが可能である。

心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムの特徴を十分に示すために、下記の説明情報を記載するべきである。

5.A. 用途

用途を記載する際には、当該試験の方法、臨床的適応、及び当該試験が意図される特定母集団を明示し、臨床的性能が実証されている患者に関する適切な臨床及び人口統計学的記述を含めるべきである。また当該試験が定量試験または定性試験のいずれであったかを明示するべきである。一箇所での試験を意図されている場合は、この情報を用途に含めるべきである。

5.B. 試験方法

当該機器において使用された方法について、詳細を記述するべきである。貴社機器に該当する場

合、例として下記の項目について記載するべきである。
・ 試験プラットフォーム（例：qRT-PCR または発現アレイ）
・ 該当する場合、アレイの構成及び空間レイアウトまたは空間的に固定されたプラットフォーム
・ 特にノーマライゼーション及び質的管理に使用される遺伝子等のパラメータに関する試験要素の説明
・ サンプルのキャリー・オーバーまたは汚染の可能性の評価方法
・ 試験の限定因子（例：ハイブリダイゼーションの飽和レベル、最大サイクル数）
・ アレイ関連：
・ プローブの素材を固体表面に接着させるために用いる方法
・ ハイブリダイゼーションの条件、洗浄手順、及び乾燥条件（例：温度、時間の長さ）
・ 特に擬似遺伝子または配列関連遺伝子が存在する場合、対象とする配列に対するプローブの特異性
・ サンプルの採取に関する要求事項
・ サンプルの採取から処理までの間の取扱い方法
・ 貴社が実施、提供するかまたはユーザーに対して推奨するＲＮＡ抽出方法
・ サンプル抽出物のＲＮＡの完全性を確保する方法
・ 提供された、または使用を推奨された試薬の成分及びシステム内におけるその機能（例：緩衝液、酵素、蛍光色素、化学発光試薬、その他シグナル伝達／増幅試薬）
・ 貴社機器に必要とされる器具の装備（構成要素及びシステム内におけるその機能を含む）
・ 器具の装備及びシステムパラメータから創出された結果のタイプ（例：測定範囲）
・ 生データから最終結果までの計算経路（例：生シグナルを最終試験結果に変換する方法）。これには欠測値及びデータセットにおける明らかな問題を特定し、処理するための十分なソフトウェア管理が含まれる。ノーマライゼーションの背景に関する調整について記述する。
・ ユーザーに対して推奨または提供する外部統制
・ 内部統制及びシステムにおけるその特定の機能に関する記述
・ 該当する場合、試験方法を記載している、関連する専門家による検証済み参考文献
・ 入手可能な場合、非標準機器または方法の説明図または写真

貴社機器に該当する場合、下記事項に対処するために使用する品質管理デザインに関する詳述：
・ 該当する場合、適切な配置及び試験の特徴の識別（例：プローブ）
・ 標的分子が複数の異なるプローブに接触するマルチプレックス試験に関する、特異的または非特異的プローブ交差ハイブリダイゼーションの可能性
・ 製造過程において多くのプローブが処理されるマルチプレックス試験に関するプローブ交差汚染の防止

5.C. 試験アルゴリズム

急性細胞性拒絶反応の可能性を測定するためにこの種の試験システムにおいて使用されるアルゴリズムは、新アルゴリズム、特許アルゴリズム、または複合アルゴリズムである場合が多く、試験システムの最も重要な要素の一つとなっている。

適用可能な場合は下記を提供するべきである。
・ アルゴリズムの構造及び実施に関する詳述。
・ データ抽出の対象としたサンプルの選択に使用された原則(既往歴、人口統計学、マトリックス、地理的起源等)、サンプルサイズの統計的正当性、データセット収集時に立てられた全仮説を含む、貴社の試験において使用されるパターンまたは分類子（多くの場合、それぞれ「トレーニング」、独立した「試験」セットと呼ばれる）を把握及び検証するために使用されたデータセットに関する詳述。
・ 性能評価基準（独立したデータセットを使用した内部検証及び外部検証）及びその入手方法に関する詳述

製品開発期間において、機器及びアルゴリズムは時間と共に進化することがある。最終的な機器及び貴社機器のアルゴリズムを用いて得られたデータを提供するべきである。

5.D. 試験結果

臨床医のために作成される試験レポートの見本（例：プリントアウト）を提出するべきである。これらのレポートには、発注医師または医療従事者の解釈が可能となるように、十分な情報を記載するべきである。試験レポートでは、臨床的検証データセットにおける試験性能について言及するべきである。当該レポートに含まれる統計的要約は、本来の試験使用法と一致するものとするべきである。例えば、ACR の可能性は陰性予測値により定量化し、陽性予測値により補完することが可能である。適用可能な場合は、レポートには臨床的検証データセット使用して評価されたその他の情報（例：当該試験の感度及び特異性）を記載するべきである。

6. 性能特性

５１０（ｋ）には、以下に概説される各性能特性を評価する際に使用される、試験デザインに関する詳細を記載するべきである。

6.A. 前処理に関する因子

下記の様な前処理に関する因子の検討は、ゲノム検査を質の高いものとする上で非常に重要である。

検体採取

試験ラベルに記載される推奨方法（例：採取、保存、出荷方法）と同様の方法で処理される検体を用いて、全てのサンプル採取、輸送、保存に関する推奨選択肢（例：採血管のタイプ、ＲＮＡ保存用固定剤、凍結サンプル）を評価するべきである。評価には、サンプル採取とＲＮＡ安定化の間の許容経過時間が（例：凍結、固定またはその他の方法による）結果的に均一かつ許容可能な検体を生じることの検証を含める。貴社が指定する輸送条件が、サンプルの完全性を保証し、許容可能な輸送に伴う変動性の限界（例：輸送時間、必要冷却材の品質）を判定する上で妥当なものであることを検証するべきである。

適切な保存条件の検証は、サンプル及び抽出されたＲＮＡ製品の両方を対象とするべきである。

ＲＮＡの抽出

試験キットにＲＮＡの抽出及び調整用の試薬が含まれる場合は、再現性、精度、及び製品の安定性に対する影響の観点から前処理プロセスの各段階を検証し、５１０（ｋ）の申請書に試験デザイン及びその結果を記載するべきである。外部試験（例：再現性、方法比較）には、前処理プロセスの評価を含めるべきである。

試験キットにＲＮＡの抽出及び調整用の試薬が含まれない場合は、ＲＮＡの質が正確な試験結果を創出する上で十分なものであることを保証するために、詳細を適切に示すべきである。例としては OD260/OD280 の比率、リボソームＲＮＡ比率(28S/18S)、及びＲＮＡの完全性評価が挙げられる。研究用（research-use-only (RUO)）試薬は推奨するべきではない。

6.B. 品質制御機器

この種の心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムに関しては、複数のレベルの品質制御機器を検討するべきである。制御機器は、(1)サンプル品質、(2)ＲＮＡの質、量及び純度、(3)プロセスの質に関する情報を提供するべきである。プロセス品質制御機器は、ＲＮＡ抽出、ＲＮＡ精製、cＤＮＡの合成、増幅、ハイブリダイゼーション、スキャニング／検出、並びにノーマライゼーション（適宜）を含むがこれらに限定されない、全体のプロセスを反映するべきである。

制御機器は、適切な形でシステムを試すためにサンプルの組成及びＲＮＡの濃度を見積もり、測定範囲全体にわたる再現性、特に臨床的に関連性のある近い値に焦点をあてるべきである。

品質管理及び校正に関して、下記事項を記載するべきである。

・ 貴社のシステムに含まれるか、または推奨される種々の制御機器の性質及び機能。これらの制御機器により、汚染またはクロスハイブリダイゼーションを伴うことなく、全てのステップ及び重大な反応が適切に処理されたか否かをユーザーが判定できるようにするべきである。
・ 該当する場合、数値割当（相対値または絶対値）の方法、並びに制御及び校正器の構成要素の検証方法。
・ 要求仕様に従うために、機器の故障検出用に使用される可能性のある制御パラメータ。

6.C. 分析性能

全ての分析性能試験は、試作品ではなく機器の最終バージョンを使用して実施されるべきである。貴社の試験に対して推奨される全てのＲＮＡソース（例：全血、組織、末梢血単核球溶解物）から得られたＲＮＡ抽出物を含めて、試験性能を評価するべきである。下記の性能特性を記述することを推奨する。

検体に関する要求事項

貴社が定める検体要求事項が、貴社が記載する正確さ及び精度の基準範囲内にある試験の診断パターンまたは分類子を特定する上で十分なものであることを検証するべきである。下記事項について決定を行うべきである。

・ 貴社機器を用いて許容可能な試験を実施するために必要とされるサンプルの最低量。
・ 指定された正確さ及び精度により当該機器が信頼できる結果を出すことができる、RNA／cDNA 濃度に関する、試験の上限及び下限。

シグネチャ（パターンまたは分類子もしくはインデックス）を生成するために複合アルゴリズムを使用する試験に関しては、精度基準が示すように、ＲＮＡ濃度の上限及び下限が試験結果を損なうということはあるべきではない。

分析の特異性／干渉

該当する場合、非特異的増幅、非特異的ハイブリダイゼーション、及び機器のクロスハイブリダイゼーションの可能性を評価するべきである。

潜在的な妨害物質が検体中に存在し、検体採取中及び検体処理中に侵入する可能性がある（例：脂肪血、溶血、サンプルのヘパリン化）。従って、ＲＮＡに関する規定は、推定妨害物質のあらゆる影響を十分に除去するものであるべきである。

Cut-off（カットオフ）

申請書にはカットオフの決定方法及びカットオフの値の検証方法を記載するべきである。検証試験において使用されるカットオフは、検証前に設定されるべきである。偽陰性試験結果と真陰性試験結果との間のリスクと利益のトレードオフを提供するカットオフを選択することを推奨する（例：ACR の可能性の高さ／低さ）。

試験に曖昧な部分が含まれている場合、その部分の限度の設定方法を説明するべきである。設定されたカットオフ（または該当する場合は曖昧部分）を使用する機器の性能は、規定用途と一致する独立した母集団において検証されるべきである。

精度（繰り返し性／再現性）

貴社システムの精度（即ち繰り返し性／再現性）を実証するデータを提供するべきである。CLSI 文書「臨床化学機器の精度性能の評価」（CLSI ガイドライン EP5-A）及び、「定性試験性能の評価のためのユーザープロトコル」（CLSI ガイドライン　EP-12A）に、試験デザインを作成し、計算を実施する際の一助となり得る指針及び性能宣言を確立するためのフォーマットが記載されている。理想的には、精度試験において、試験の変動性の全ソースを特定するべきである。貴社は分類子またはスコアが、意図される使用の母集団において遭遇する可能性のある臨床的検体の範囲にわたり、十分に再現可能であることを立証するべきである。精度に影響を与える、貴社が検討するべきその他の因子はとしては、以下が含まれる。

・ 再現性試験で使用されるサンプルは、試験ラベリングにおいて推奨することを予定している手順を用いて、当該試験所で処理された臨床検体（例：全血から得られた末梢血単核球溶解物）由来のものであることを確実にする。

・ 試験が複数の試験所における実施を意図されているか否か。各試験所に複数のオペレーターがおり、試験所が 3 箇所以上になるという状況を含む。オペレーターは教育及び経験の観点から潜在的ユーザーを反映するべきである。オペレーターのトレーニングと、市販後にユーザー対して実施を意図しているトレーニングとは、同程度のものとするべきである。

・ 試験が一つの試験所における実施を意図されているか否か。当該試験所に複数のオペレーターがいるという状況を含む。

・ 複数の製品ロット（例：試薬の複数ロット、RT-PCR 用のプライマー及びプローブの複数ロット、

アレイの複数ロット）及び複数の装置を含む。
・ 試験が検出できる全てのクラスを示す適切な試験サンプル（例：高可能性、低可能性及び該当する場合は曖昧部分）の使用。
・ 該当する場合、染料の混合にバイアスがないことを確実にするためのダイリバース実験の実施。
・ 該当する場合、サンプルラベリング手順の再現性の実証。

５１０（ｋ）に記載される試験デザインに関する記述において、評価時にどの因子（例：装置の校正、試薬のロット及びオペレーター）が安定し、どの因子が不安定であったかを明示し、データを評価するために用いた計算法及び統計分析について説明するべきである。試験用の外部コントロール器具が存在する場合は、実際の臨床検体に加えて精度試験の対象に含めるべきである。

安定性調査

試薬及び装置のリアルタイム安定性の判定、また該当する場合は加速安定性及び耐性試験の条件に関して、調査デザインを記述し、また各調査の許容基準値の選択方法も記述するべきである。

装置使用の検証

複数のシグナルの測定及び選択を行う装置／システム、並びにその他の未承認複合試験装置の使用については、装置の認可をサポートするために提出するべきデータのタイプの詳細に関して、ガイダンス文書、「クラスⅡ特別管理ガイダンス文書：臨床マルチプレックス試験システムための装置使用 3」を参照のこと。

6.D. 臨床的検証

貴社機器に関する使用の適応及び宣言を裏付けるために、臨床的調査から得られたデータを提供するべきである。臨床的検証調査においては、意図された使用の母集団から得られた、シグネチャ（パターンまたは分類子もしくはインデックス）を生成するために使用したものとは別の患者検体を使用するべきである。各臨床的調査のプロトコル（選定対象及び除外の基準、調査のエンドポイント、許容基準、調査デザイン、統計分析計画並びにサンプルサイズの統計的正当性を含む）及び、当該調査が如何にして提案された用途を裏付けているかという点に関して記述するべきである。臨床的検証調査から得られた生データを処理データ（即ち最終試験結果）と共に提出するべきである。

臨床的検証調査に関しては、検証データセットは地理的に所在が異なる、3 つ以上の相違する試験所から収集された臨床サンプルから構成されるべきである。調査は米国国民を対象に実施されることが望ましい。調査が米国国外において実施される場合は、当該調査と米国の臨床実践及び人口統計学データとの関連性を記述するべきである。

貴社の特定機器の臨床的妥当性が既存の科学的枠組み及び十分な数の証拠によって立証される場合は、専門家による評価済み参考文献を貴社宣言の根拠として提出することができる。これらには、適切な母集団を対象とする複数の調査内容が含まれているべきである。参考文献を用途の十分な根拠とすることが不可能な場合は、貴社機器に関する宣言を立証するために調査を実施するべきである。調査セットにおける全てのバイアスを検出し、十分に除去または緩和するために適切な手段を採用する場合、予め貯蔵されているサンプルの遡及的分析が認められる可能性がある。貴社提

案の特定調査の妥当性を判断するために、ＦＤＡと協議することを推奨する。

臨床結果との比較の使用における精度:
臨床的真実：ＦＤＡによる貴社機器の性能評価を可能にするため、臨床的検証調査において全患者に対して使用される臨床結果の評価基準、並びにその評価基準を得るための方法を定めるべきである。
　エンドポイント：貴社機器の適切なエンドポイント（例：生検スコア、ACR の存在または不在）について記述するべきである。これらのエンドポイントは当該機器の用途を裏付けるものとするべきである。適切な性能測定基準には、例として(1)ACR の陰性予測値、(2)ACR の陽性予測値、(3)ACR の試験前罹患率及び(4)ROC 曲線下の面積（area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC)を含むことが可能である。

検証計画：遺伝子特性の検証に用いた方法について記述するべきである。記述には臨床プロトコル及び統計分析計画を含めるべきである。臨床データは、以前に遺伝子特性の作成に使用された患者から得られたものではない、新しいデータセットとするべきである。またデータセットの患者は、当該機器の意図された使用の母集団の典型とするべきである。検証調査から得られたデータの分析に使用される統計技術は、調査対象の既定エンドポイント（例：ACR の低可能性の確認）に合わせて調整されるべきである。分析調査の実施に先立ち、プロトコルには臨床的に関連性のある性能目標、及びその目標が達成されたことを実証するための詳細な統計分析計画を含めるべきである。 統計的手法は、分析調査をデザインする前に妥当性を確認するべき仮定に依存することに注意されたい。例えば、同一の患者から得られた複数の検体を使用する場合、統計分析ではこの検体に基づく試験結果が統計的に独立しているという仮定を行うべきではない
　５１０（ｋ）の申請書において、当該調査における患者、並びにエンドポイントに伴う不正確な結果が出る確率の推測（即ち、偽陽性、偽陰性）の記述統計を含めて、臨床検証調査の概要を提供するべきである。報告対象の各統計の性能測定基準の 95%信頼区間を報告するべきである。陰性及び陽性予測値に関しては、性能は臨床検証調査における ACR 罹患率の影響を受けると考えられる。従って、ターゲットエンドポイントの罹患率を報告するべきである。
　該当する場合、ACR 発現の判定において定期的に使用される臨床的変数に関して、貴社の試験が付加価値を与えていることを実証するために、臨床的リスク層（例：年齢、同種移植片機能の安定性、移植後の経過時間、ACR のベースラインリスク因子及び、定期的に使用される場合は炎症マーカー）における試験の統計性能を報告するべきである。
　また臨床的変数のみに基づく、試験の性能と ACR ステータスの最良分類子の性能との直接比較を行うことも可能である（適切または不適切とされる可能性がある三つ目のアプローチは、ACR ステータスの統計回帰モデルにおける既定の臨床的予測因に試験が追加される際に、統計的に有意な性能の向上を示すことである）。
　検討対象として適切な臨床情報は、対象となる試験グループにより異なる可能性がある。提案される特定試験に関して、試験実施前にＦＤＡと協議することを推奨する。

調査サンプル

プロスペクティブサンプルが好ましいとされる一方で、収集及び選択においてバイアスが生じておらず、患者の既往歴及び適切な転帰情報の入手が可能であることを条件に、貯蔵所内の特徴的なサンプルを臨床検証試験において使用することが可能である。選択（選択対象／除外）基準について十分に記述し、サンプルの全ての関連特徴または限界（プロスペクティブかまたは貯蔵所内のものであるか）を示すべきである。また患者の人口統計学データ、疾患特徴並びに、用途及び調査母集団における関連転帰の優勢率についても記述するべきである。サンプルの選択は、サンプルの完全性及び保存期間等のバイアスソースを最小限に抑える方法で行うべきである。貯蔵されたサンプルを使用するピボタル試験を実施する前に、ＦＤＡと協議することを推奨する。

正確な結果が臨床材料から得られることを実証するために、貴社が用途に関して述べる全てのマトリックスから得られた臨床サンプル（例：被凍結または核酸保存剤の中に集められたもの）を使用するべきである。適切なサンプルサイズは、精度／再現性、干渉、及びその他の試験の性能特性等の因子により異なる。貴社試験のサンプルサイズの正当性を立証するために統計手法を用いて根拠を記述することを推奨する。臨床調査において貴社が使用するサンプルに関しては、遡及的検査済みサンプルの保存及び輸送が試験結果に影響を与えていないことを実証するデータを提供するべきである。

7. ソフトウェア

貴社のシステムにソフトウェアが含まれる場合は、重要性のレベルに応じて詳細な情報を提供するべきである（「医療機器に含まれるソフトウェアの市販前届出の内容に関するガイダンス」を参照のこと）。ハザードを軽減する前に重要性のレベルを判定するべきである。この種の体外診断機器については、ソフトウェアの欠陥が患者に対して間接的に影響を与える可能性があり、医療提供者及び患者が正確な情報を入手できないことにより被害がもたらされる可能性があるため、一般的に重要性レベルは中等度と考えられている。

ソフトウェアに関するＦＤＡ審査用資料を作成する際には、下記事項について適宜記載するべきである。

・ ソフトウェアデザインに関する十分な記述。ソフトウェアには意図されていない使用法の支援を目的として特別に設計されたユーティリティを含めるべきではない。またデザインに関するプライバシー及びセキュリティ問題について考慮するべきである。これらの問題の幾つかに関しては、医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律(HIPAA)に関するウェブサイト http://aspe.os.dhhs.gov/admnsimp から情報を得ることができる。

・ 当該機器のデザイン、並びにシグナル検出及び分析、データ保存、システムコミュニケーション及びサイバーセキュリティ等のサブシステムコンポーネントの故障の影響について、不適切な患者レポート、機器の故障及びオペレーターの安全と関連付けながら実施する、批判的思考法に基づくハザード解析。

・ 実質的同等性を実証する目的において提出される当該ソフトウェアバージョンの徹底的な検証及び妥当性確認活動に関する資料。

・ 貴社が５１０（ｋ）に記載する情報がリリースバージョン以外のバージョンに基づく場合、５１０（ｋ）において全ての相違点を明示し、それら（未解決の異常を含む）が如何にして当該機器の

安全性及び有効性に影響を与えるのかという点について詳述する。

　ＦＤＡの規制に一致する優れたソフトウェアライフサイクルの実践に基づく機器の開発及びメンテナンスを支援する前述以外の参考資料を以下に示す。

・ ソフトウェア検証の一般原則：業界及びＦＤＡ職員向け最終ガイダンス
・ 医療機器における市販ソフトウェアの使用のためのガイダンス：最終版。ＦＤＡウェブサイトより入手可能
・ 21 CFR 820.30 Subpart C 品質システム規則のデザインコントロール
・ ISO 14971-1　医療機器_リスクマネジメント_第１部：リスク分析の適用
・ AAMI SW68:2001：医療機器ソフトウェア ソフトウェアライフサイクルのプロセス

8. ラベリング

　市販前届出には 21 CFR 807.87(e)の要求事項を満たすために、ラベリングについて十分な詳細を記載しなければならない。体外診断機器の最終ラベリングは、機器の州際通商が開始される前に 21 CFR 809.10 の要求事項も満たさなければならない。下記の推奨事項は、これらの要求事項を満たすラベリングの作成を支援することを目的としている。

　包装された機器の一部としての添付文書の配布を実施しない一つの試験場において実施することを意図される試験に関しては、製造業者は公的にアクセス可能なＦＤＡ５１０（ｋ）データベースに試験レポート形式でポスティングされる５１０（ｋ）要約及び／又は決定に関する要約文書への参照リンクをユーザーに対して提供するべきである。

用途

　貴社は当該機器の用途を指定しなければならない。21 CFR 809.10(a)(2), (b)(2)。用途により試験の測定対象、試験が使用される臨床的適応、試験が意図される特定の母集団、患者に関する記述（例：性別、年齢、臨床的安定性、移植後の経過時間、現在の治療計画）、また当該試験が定性的かまたは定量的かが明示されるべきである。

　試験が一つの試験場における使用を意図されている場合、この情報は用途の内容に含まれるべきである。

一般手順

　医師による試料採取から結果の報告までを含めた、分析手順の概要を含めるべきである。

使用法

　推奨手順を段階的に示した概説を提供しなければならない。21 CFR 809.10(b)(8)。当該機器の技術的特徴を伝える明確かつ簡潔な指示、及び使用方法を示すべきである。指示はユーザーによる当該機器の特徴、並びに安全かつ効果的な使用方法の把握を促進するものとするべきである。

　操作及び保管に関する指示を含み、貴社がユーザーに対して推奨する開閉保管条件における安定性（即ち耐用期間の設定）について記述するべきである。

品質管理

手順を段階的に示した概説には、各種品質管理手順及び必須材料並びに校正の詳細を含めなければならない。21 CFR 809.10(b)(8)(v) and 21 CFR 809.10(b)(8)(vi)。添付文書には品質管理に関する推奨事項を記載し、その内容として、試験において使用される管理及び当該管理材料に関する予測結果の明確な説明を含めるべきである。

使用上の注意、警告及び限界

当該手順の限界に関する記述が含まれなければならない。21 CFR 809.10(b)(10)。試験に関する限界の全てを明確にラベリングに記載し、医師が試験を発注する前に認識する必要がある適切な限界及び警告事項を含めることを推奨する。

貴社試験に関連する全ての限界及び警告事項に加え、心臓同種移植片遺伝子発現プロファイリング試験システムは下記の限界を含むべきである。

・ 試験結果は診断に使用されるべきではなく、標準臨床評価と共に使用されるべきである。
・ 試験結果は、治療計画に対する反応の予測または最適な治療計画の選択において使用されるべきではない。
・ 試験結果は特定の治療計画を除外するために使用されるべきではない。
・ 結果は当該試験に使用される患者サンプルのプールに限定されることを説明する記述。

性能特性

当該試験の明確な性能特性を記載しなければばらない。21 CFR 809.10(b)(12)。添付文書には、ユーザーによる試験結果解釈の一助となる第 6 章に示されている調査のデザイン及び結果の概要を記載するべきであり、また当該箇所には臨床的（即ち医学的）及び分析的（即ち技術的）性能特性に関する記述を記載するべきである。臨床的性能特性に関する記述には、臨床調査検証概要を含めるべきである。分析的性能特性に関する記述には、結果及び当該調査に使用された方法を記載するべきである。

結果の解釈

患者に固有の結果を伝えるために使用される「分類」「パターン」「スコア」または「インデックス」について明確な定義を定めるべきである。当該試験報告において示される性能測定基準（ACR の陰性予測値等）は、当該機器を臨床的に検証するために使用された臨床試験の結果に基づくべきである。

期待値

当該試験の期待値を記載し、その設定方法並びに、設定に用いられた母集団を示さなければならない。21 CFR 809.10(b)(11)。母集団に関する記述には、サンプル数、年齢、性別、人口統計学データ等の情報を含めるべきである。また結果の説明を記載するべきである（例：スコア「15」が意味するものは・・・）。

２．平成２１年度開発ガイドラインワーキンググループ委員会の検討結果

2.1 はじめに

平成１８年度本事業において、開発、審査両ＷＧで遺伝子型判定用ＤＮＡチップについて開発ガイドラインあるいは評価指標をとりまとめた。当時審査ＷＧでは、遺伝子発現解析用ＤＮＡチップについての討議は時期尚早であると考えていた。しかし、そのＷＧによる検討の終了直後に乳がん予後診断薬として MammaPrint が発表され、日本は遺伝子発現解析用ＤＮＡチップで出遅れたかと思ったが、その後は遺伝子発現解析用ＤＮＡチップの承認事例としては同じ乳がん予後予測のための診断薬 Oncotype Dx だけのようである。

この状況を振り返ると、開発の進展にも係わらず、診断に安定して使える遺伝子発現解析用ＤＮＡチップの製品化は予想以上に困難であるのではと推察される。プローブやプラットフォームの違いで測定結果が異なるなどが、診断を目的とする場合ヒトにとってリスクが大きいと考えられる。

審査ＷＧでは、ＤＮＡチップのプローブ配列、検出方法、解析のためのアルゴリズムなどブラックボックス的な部分が多く、発現解析用ＤＮＡチップを、直接審査できる項目が少ないとも考えられる。それを克服するためには、その不確定な要素を上回る要素、例えば結果の再現性がよい、あるいは診断の予測性が正確であるなどの明らかな科学的事例を示す必要があろう。

開発ＷＧで、ブラックボックスの部分を少なくするか、あるいは標準サンプル等を用いてブラックボックスを検証できる手段を考案する必要がある。ブラックボックスには、各企業で開発された特許相当のノウハウが詰められていると考えられるが、将来のＤＮＡチップ診断分野の発展を考えると、それらノウハウについては積極的に特許取得あるいは逆に標準化の提言をするなど、公表することが有意義ではないかと考えられる。

2.2 遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ

ＤＮＡチップは、特定の基板上にＤＮＡの部分配列を高密度に配置、固定したものである。これによって多数の遺伝子の網羅的解析を可能にするものである。遺伝子発現解析用チップは特に遺伝子発現の網羅的解析を目的としたものであり、その解析対象は遺伝子型解析の際の対象であるＤＮＡとは異なり、主にＲＮＡとなる。そのためテーラーメイド医療用診断機器の中で、ＤＮＡチップによる発現解析は様々な点で遺伝子型解析とは異なる視点が必要となってくる。

解析対象がＲＮＡであり、遺伝子型解析のＤＮＡとは異なり不安定な物質であるので、その検体からの抽出方法、試料の質の問題、保存方法、定量性の担保等、解析にいたるまでの前処理に様々な問題点がある。この点については後に項目別に述べられる。

ＤＮＡチップは現状ではその測定解析装置と一体であり、全体として医療機器として取り扱われるべきであろう。

検査目的

ＤＮＡチップによる検査、診断の応用としては、疾患の早期発見・早期診断、客観的疾患分類・確定診断、治療法選択のための指標、病状変化把握や治療効果モニターなどを目的としたものが考えられる。

ＲＮＡが解析対象であってもそこからゲノム情報も知ることができるため、遺伝子型解析と同様

に個人情報保護に注意する必要がある。

検査対象

　血液、生検組織、手術採取標品、病理検査用パラフィン包埋標品などが考えられる。特に生材料の採取にはその迅速性、適切な保存処理がその後の解析に決定的な影響を与えると考えられ、そのプロトコールの標準化が重要な問題である。

　検体の採取には侵襲性を伴うため、その負担とリスクを軽減する工夫や事故の保障に配慮すべきである。

先行事例

　すでに発現解析用ＤＮＡチップの臨床応用が始まっている例として、国外で開発された乳がんの治療選択に用いられる MammaPrint があり、本邦でも保険外ではあるが一部医療機関で用いられつつあり、我が国でも早急な対応が必要である。ちなみに同様に乳がんの治療選択指標に用いられるＲＮＡを対象とした複数遺伝子の発現解析診断キットとして RT-PCR 法を用いた Oncotype DX が実用化され、こちらも保険外で我が国でも使用されている。

2.3 標準

標準物質について

課題：ＲＮＡ標準物質の合成と測定法の確立

　核酸特にＲＮＡの標準物質について必要性は認められている。CRMGEN2005 等が Certified Reference Materials for Molecular Genetic Testing に言及しその後 UROGENTET が引き継いでいる。最近では JCTLM が核酸標準物質候補の新規公募を開始し、１機関、１企業から４種類の提案があった（２００９年２月）。しかし、提案されている物質は、プラスミドＤＮＡであり、評価法も不十分なものである。今回は人工配列のＲＮＡの標準物質化が望まれるが、核酸の計測方法は確立しておらず、まずは核酸の一次標準測定法の確立が必要。認証する項目の検討が必要である。

バンクの必要性

課題：海外の核酸標準物質の動向、国内で必要とされる核酸標準物質の候補

　各チップで必要とされる一次標準ＲＮＡを選定する必要がある。この標準物質で検定された内部標準ＲＮＡが必要とされる。

標準物質の保管

課題：安定性の評価法の確立

　一般的にＲＮＡの安定性への不安があり、ＲＮＡ標準物質についての安定性の保証が必要。純度検定法、安定性、保存方法の確立が必須である。

　一般には、不安定といわれているが、純度の高いＲＮＡについては安定であるとの報告もあり、検定を行うに必要とされる純度が保証された期間の確保は必要である。

製造主体、製造年月日、保証期間、保存法等の明記が望ましい。

感度、正確性の検定法
課題：検定のための標準物質の確保
一次標準物質が確保できれば、感度の検定、正確性の検定が可能となり、検出限界を判定することが望ましい。所定の精度で測定できるダイナミックレンジを明記することが望ましい。

校正法
課題：チップにおける校正係数
校正法については、一次標準物質を基準として、二次、内部標準物質の定量比較をすることが可能となり、チップに対して校正法を適用し係数を推定することが望ましい。

装置の検定法
課題：装置の性能
装置の性能についての評価や確認の方法を検討する必要がある。

品質管理
課題：管理すべき項目（チップ）
保存方法、保存期間、安定性など、ＤＮＡチップの品質に関わる基本情報、ＤＮＡチップに固定するプローブの品質管理について検討すべきである。またＤＮＡチップの品質管理に関連しGMP/QMS(ISO13485/JIS Q 13485)などの製造管理/品質管理体制に関しても検討することが望ましい。

課題：管理すべき項目（検査装置）
装置の校正方法、校正頻度、校正に用いる標準物質、合格規格、交換部品等、検査装置の品質に関わる基本情報、検査装置の品質管理に関連したGMP/QMS(ISO13485/JIS Q 13485)などの製造管理/品質管理体制に関しても検討することが望ましい。

2.4 測定装置
標準、測定装置（チップと装置）に関して
遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ開発ガイドラインの検討にあたり、特に検査・診断用を想定した場合、データ解釈において測定不確かさを考慮する必要がある。そこで測定ばらつきの主要因を項目毎に整理・分析した結果、サンプル採取およびＲＮＡ調製に関する工程がＤＮＡチップ（プラットフォーム）の種類に関係なく共通な課題であり、遺伝子発現解析において標準化すべき最重要課題と考えることができる。
なお、標準物質の開発および標準物質を用いた感度・正確性の検定法、校正法等に関してはバイオチップコンソーシアム（ＪＭＡＣ）が中心となって開発を進めており、２０１０年に公開される予定であることから標準物質に関する課題の整理・分析に関しては来年度以降に検討することとする（参考：平成２０年度および平成２１年度基準認証研究開発事業委託費「バイオチップの互換性及び評価方法に関する標準化」成果報告書）。

【サンプル採取】
・サンプリング方法（手技および保管までの条件）
・サンプル保存法（中長期）
【ＲＮＡ調製】
・ＲＮＡ抽出における品質、及びその検証方法（全ＲＮＡを偏りなく抽出できているか）
・サンプルの保存方法・状態
・抽出試薬のキャリーオーバー
・試薬のロット間差
・抽出方法による収量の違い（供するターゲット量の違い）
・最初の試料の品質（生検試料、手術片など）
・対象臓器の採材部位、抽出法
・サンプル保存法（中長期）

【ＲＮＡ増幅】
・均一な標識化と標識効率、及びその評価方法
・使用器具
・スタートＲＮＡ濃度、純度の影響
・テンプレートの純度、精製具合
・過剰色素除去操作におけるＲＮＡ長、及び含量によるバイアス
・酵素試薬劣化
【ハイブリダイゼーション・洗浄】
・ターゲット調製からハイブリするまでのサンプル保管条件
・手動による洗浄バラツキ
・ハイブリダイゼーション反応装置によるバラツキ
・ハイブリダイゼーション反応の確からしさ

【読み取り装置】
・データ品質の判断基準
・ 機種間における感度・信頼性の違い

遺伝子発現解析用ＤＮＡチップを診断機器として開発（実用化）する際の課題

	項目	課題(今後明確化が必要と思われる点)
標準	標準検体(標準遺伝子)	物質の選定
		品質管理方法(バンクなど)
	外部標準	物質の選定(配列など)
		品質管理方法(作製、バリデーション、保管など)
測定装置(チップと装置)	前処理(サンプル調製)	検体の品質管理方法(採取、保管、輸送など)
		核酸抽出、増幅試薬(酵素、dNTP、プライマー)、検出試薬の品質管理方法
		抽出工程のバリデーション方法(コントロールなど)
		抽出したRNAの品質管理方法(保管、検査方法など)
		増幅工程のバリデーション方法(コントロールなど)
		増幅産物の品質管理方法(保管、検査方法など)
	チップ	品質管理方法(製造時の検査、保管、輸送など)
		検査工程のバリデーション方法(コントロールなど)
		DNA チップの保存安定性評価のための加速試験方法(保存)
	装置	装置の再現性、信頼性を評価する方法(標準チップなど)
		装置の正常性を評価する方法(標準チップなど)
		装置を較正する方法(標準チップなど)
	ソフトウェア	データ処理方法の妥当性の検証方法
評価方法	ソフトウェア	コンテンツに依存した判定アルゴリズム妥当性の検証方法
	臨床意義	臨床意義の証明に必要なサンプル数、集団(施設)数
		臨床意義の数値化方法(＋／－、%など)
その他	薬事申請(DNAチップ、クラス III)	申請に必要なデータ(精度、感度、安定性など)
		臨床性能試験方法(サンプル数、実施施設数など)
		臨床性能試験での比較対照法(RT-PCR など)
		リスク分析範囲
	薬事申請(装置、クラス I)	医療(診断)機器として必要な要件(範囲、仕様など)
		専用装置／汎用装置での対応

2.5 評価法

In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays(ＩＶＤＭＩＡ)用機器としての評価

・ガイドライン開発の対象となる遺伝子発現解析用ＤＮＡチップの用途はＩＶＤＭＩＡを用いると想定される。

・ＩＶＤＭＩＡのために満たすべき要件を本ガイドラインに含めるか否かの結論は得られていない。（第１回委員会では論議されていない。）

・ＩＶＤＭＩＡ用機器はＤＮＡチップには限らないので、ガイドラインは別途定めるべきであると考える。

本開発ガイドラインを現時点で策定する必要性

・承認申請が間近いと思われる製品がまだない現状において開発ガイドラインを策定する必要性の有無について議論された。

・数年の内に製品開発が見込まれること、開発ガイドラインの存在は開発者にとって製品化の目途をつけることを容易にすることなどから、現時点において策定すべきとの結論となった。

評価項目について

評価項目としては以下のものが考えられる。

１）前処理に関する因子の影響

①検体採取

・採取、輸送、保存に関する事項

②ＲＮＡ抽出

・再現性、精度、安定性に関する事項

・試薬

２）機器の分析性能

・検体に関する要求事項の影響

・分析の感度、特異性／干渉

・カットオフに関する事項

・精度、再現性、頑強性

・安定性

３）性能評価を行うための標準品、対照試料

４）臨床評価については本ガイドラインに含めるか、検討が必要である。

３．ＤＮＡチップに関する実証試験：オリゴＤＮＡチップを用いたエストロゲン活性データの解析

3.1 実験目的

遺伝子発現解析用ＤＮＡチップで得られる遺伝子発現情報は、遺伝子ごとにその発現量が異なることから、ＤＮＡチップによって得られるデータの信頼性は遺伝子により異なると考えられる。本試験では、ＤＮＡチップデータの信頼性を検証するために、ＤＮＡチップを用いて得たデータの再現性をもとに遺伝子にランクを付けて、ランク順に選んだ遺伝子の数と得られるデータの信頼性を検討し、実際に研究に使われるＤＮＡチップを用いてデータの信頼性を検証したい。

本試験では、２０３個のエストロゲン活性評価用遺伝子を用いて検証を行った。この遺伝子セットは、エストロゲン類、フェノール誘導体、フタル酸エステル、パラベンや天然物由来の疎抽出物や有効成分などの解析、さらにはラット脳の遺伝子解析に用いられており、ｃＤＮＡチップとして十分な検証を行ったものである（文献 1-9）。本試験では、この２０３この遺伝子を載せたオリゴＤＮＡチップを作成してアッセイを行った。オリゴＤＮＡチップはｃＤＮＡチップと比べて作成が簡単で、品質管理が容易という利点がある。しかし、一方で、ｃＤＮＡチップが１キロ塩基対以上の遺伝子領域を検出するのに対して、２０〜１００塩基対程度（本研究では約６５塩基対）の長さのオリゴヌクレオチドを用いることから、バックグラウンドが高くなるのではないかという問題点がある（文献 10）。特に、遺伝子の数が少ない、いわゆるフォーカスアレイの場合、遺伝子の数と信頼性との間の関係は重要であると考えられる。すなわち、用いる遺伝子の中には、遺伝子発現量が少ないなどの理由から再現性が低い遺伝子が存在するため、エストロゲンの活性を評価するとき、データの信頼性に問題が出てくる可能性が考えられる。そのため、ＤＮＡチップアッセイの間で遺伝子発現の変動を分析することで、変動の少ない遺伝子群を選ぶことが必要である。これらの遺伝子群を用いて、化学物質のエストロゲン活性を評価することで、より信頼性の高い結果が得られることが期待できる。

一方で、遺伝子の数を限定することは化学物質の評価の自由度を限定する可能性があることから、できるだけ多くの遺伝子の情報を利用することが必要である。したがって、本試験では、遺伝子の数を限定することで得られるデータの信頼性を変動係数（ＣＶ値）によって評価し、またデータの有用性（化学物質の評価）をアッセイ間のデータの相関性によって評価することで、最も有用な遺伝子のセットを選択することが可能かについて検証したい。

3.2 実験方法

方法１：トータルＲＮＡの抽出

活性炭で処理した培地で三日間培養したヒト乳癌細胞 MCF-7 にエストロゲン（17b-estradiol, E2）10 nM を加えて、さらに三日間培養した後、細胞を回収し、QIAGEN の RNeasy Plus Mini キットを使用して、細胞からトータルＲＮＡを抽出した。DMSO で処理した細胞がコントロールとして用いた。

方法２：ｍＲＮＡの増幅

ジーンアレイのハイブリダイゼーションには多量のＲＮＡが必要となることである。そこで、ナノグラム単位の微量なトータルＲＮＡ抽出サンプルからマイクログラム単位（ＤＮＡチップを用い

た発現解析に必要な量）のアンチセンスＲＮＡ（ａＲＮＡ）を増幅する必要がある。
方法１で抽出したトータルＲＮＡを用い、インビトロジェン社 SuperScript RNA Amplification System を使用して、ｍＲＮＡの増幅を行った。

方法３：ｃＤＮＡの合成および蛍光標識
方法２で増幅したＲＮＡを用いて、インビトロジェン社 SuperScript Indirect cDNA Labeling System を使用して、ｃＤＮＡを合成し、さらに、Cy3 でｃＤＮＡを標識した。標識されたｃＤＮＡを精製した後、12 ml の TE バッファーに溶解した。

方法４：ＤＮＡチップアッセイ及びデータ分析
上記の方法３の標識法で調製した標識ｃＤＮＡをＤＮＡチップに載せて、65℃で一晩ハイブリダイゼーションさせた後、蛍光スキャナーFLA-8000（FujiFilm）を用いて各スポットの蛍光強度を測定した。
測定されたデータはマイクロソフトエクセルを用いて分析した。まず、各スポットについて E2 処理したときの蛍光強度と処理しないときの蛍光強度の比を求め、この比率を２８個のコントロール遺伝子の値で補正して、log2 値に変換した。このようなＤＮＡチップアッセイを６回分（E2-と E2+の 2 つの比を 1 回分とする）繰り返した。そして、データの再現性と信頼性を６回間の相関係数と変動係数で評価した。変動係数は標準偏差を平均値で割ったもので、数値間の相対的なばらつきを表す。６回分の変動係数を計算して、変動係数の小さい順から遺伝子を選び、遺伝子セットの間の相関係数を計算した。

3.3 実験結果
今回の検討で６回分のＤＮＡチップアッセイの結果に基づいて、変動係数の低い順番から選ばれた遺伝子を用いて、１回のアッセイの結果（E2+と E2-の比）とそのほかの５つのアッセイの結果の間の相関係数を比較した（図１）。その結果、すべての２０３個の遺伝子を用いたとき、相関係数が 0.89～0.94 であった（図１、線グラフ）。一方、変動係数の小さい順から選ばれた９０個の遺伝子セットの変動係数の平均値は 0.1 になり（図１、棒グラフ）、相関係数が 0.92～0.97 になった。そして、変動係数の低い順から上位１５０個の遺伝子セットで分析したときは、２０３個あるいは１７２個の遺伝子セットを使用するときと比べて、すべてのデータの間の相関係数値が明確に改善された。

図１．オリゴＤＮＡチップアッセイの再現性および安定性についてのデータ分析。
オリゴＤＮＡチップ上、エストロゲンに反応する遺伝子の中に変動係数が大きい遺伝子が存在するため、相関係数に影響がでると考えられる。遺伝子全部（２０３個）の中からレファレンス遺伝子を除いた１７２個の中から、さらに変動係数の高い順から遺伝子を除いて、遺伝子の数を１５０、１２０、あるいは、９０個にしたときの相関係数とそれぞれの場合の相関係数の変化を観察した。R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ１セット目のデータの間との相関値を示す。（変動係数：標準偏差を平均値で割った値。各回実験の間で、シグナルの変動を評価する指標。）

3.4 考察

今回得られた結果から、９０個の遺伝子群を使用した場合、相関値は高くなったが、一方で遺伝子の数を減らすことによって実際に化学物質の反応を分析するときに化学物質間の反応の差異が見られにくくなる可能性がある。しかし、１５０個と９０個の遺伝子セットを用いた場合、ほぼ同様な相関係数値が得らたころから、この１５０個の遺伝子セットを用いてＤＮＡチップアッセイを行うことで、より変動の少ない、信頼性の高い結果が得られると考えられる。

3.5 参考文献

1. Inoue, A., Yoshida, N., Omoto, Y., Oguchi, S., Yamori, T., Kiyama, R. and Hayashi, S. (2002) Development of cDNA microarray for expression profiling of estrogen-responsive genes. J. Mol. Endocrinol. 29, 175-192.
2. Terasaka, S., Aita, Y., Inoue, A., Hayashi, S., Nishigaki, M., Aoyagi K., Sasaki, H., Wada-Kiyama, Y., Sakuma, Y., Akaba, S., Tanaka, J., Sone, H., Yonemoto, J., Tanji, M. and Kiyama, R. (2004) Expression profiling of the estrogen responsive genes for evaluation of estrogen activity among natural estrogens and industrial chemicals using a customized DNA microarray. Environ. Health Persp. 112, 773-781.
3. Ise, R., Han, D., Takahashi, Y., Terasaka, S., Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2005) Expression Profiling of the Estrogen Responsive Genes in Response to Phytoestrogens Using a Customized DNA Microarray. FEBS Lett. 579, 1732-1740.
4. Terasaka, S., Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2006) Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. Toxicol. Lett. 163, 130-141.

5. Dong, S., Inoue, A., Zhu, Y., Tanji, M. and Kiyama, R. (2007) Activation of rapid signaling pathways and the subsequent transcriptional regulation for the proliferation of breast cancer MCF-7 cells by the treatment with an extract of glycyrrhiza glabra root. Food Chem. Toxicol. 45, 2470-2478.

6. Parveen M, Inoue A, Ise R, Tanji, M. and Kiyama, R. (2008) Evaluation of estrogenic activity of phthalate esters by gene expression profiling using a focused microarray (EstrArray). Environ. Toxicol. Chem. 27, 1416-1425.

7. Parveen, M., Zhu Y. and Kiyama, R. (2009) Expression profiling of the genes responding to zearalenone and its analogues using estrogen-responsive genes. FEBS Letters 583, 2377-2384.

8. Dong, S. and Kiyama, R. (2009) Characterization of estrogenic activity of ginsenosides in MCF-7 cells using a customized DNA microarray. Food Chem. 113, 672-678.

9. Xu, Q., Hamada, T., Kiyama, R., Sakuma, Y. and Wada-Kiyama, Y. (2008) Site-specific regulation of gene expression by estrogen in the hypothalamus of adult female rats. Neurosci. Letts. 436, 35-39.

10. Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2006) Focused Microarray Analysis: Characterization of Phenomes by Gene Expression Profiling. Current Pharmacogenomics 4, 245-260.

４．まとめと今後の課題

本年度、本事業では合計１回の開発ワーキンググループ委員会を開催し、バイオチップコンソーシアム（ＪＭＡＣ）の中江氏による国内外の開発動向に関する話題提供（「1.2.5 遺伝子発現解析用ＤＮＡチップに関する最新動向」項参照）と診断用ＤＮＡチップの標準化について意見交換を行うとともに、化学技術戦略推進機構（ＪＣＩＩ）と日本臨床検査標準協議会（ＪＣＣＬＳ）が進めている遺伝子診断のための検体管理の標準化動向の紹介（「1.2.5 遺伝子発現解析用ＤＮＡチップに関する最新動向」参照）を行ない、遺伝子発現解析用ＤＮＡチップに関して最新の情報を得た。さらに、これらの情報をもとに、ワーキンググループ委員会でガイドラインに関する討議項目として、全体のまとめ方、標準・装置・評価法に関する注意点や問題点の洗い出しを行った。討議結果は「２．平成２１年度開発ガイドラインワーキンググループ委員会の検討結果」項にまとめた。

本開発ワーキンググループ委員会では、ガイドラインとして検討する項目を、「標準」、「測定装置」、及び「評価法」の３つに分けて検討した。この分類は、前回検討した遺伝子型判定用ＤＮＡチップに関するガイドラインで検討した項目に準拠している。
一方で、委員の意見として、次の点が指摘されている。
（１）遺伝子発現解析用ＤＮＡチップについての討議は時期尚早ではない。
（２）プローブ配列、検出方法、解析のためのアルゴリズムなどブラックボックス的な部分が多く標準化が必要である。
（３）遺伝子型判定用 DNA チップの情報は役に立つが、独自の問題点もある。
したがって、遺伝子型判定用ＤＮＡチップに関するガイドラインを基礎として遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ開発ガイドラインの項目を検討することは最も妥当であると考えられる。
さらに、「評価法」の検討課題として、遺伝子発現解析用ＤＮＡチップをＩＶＤＭＩＡ用機器としての評価することが求められており、今後、ＤＮＡチップ以外の遺伝子情報利用技術への波及効果も期待できる。この点も含めて、ＦＤＡのガイダンスなどを参考に議論を進めてゆき、企業にとって役に立つガイドラインの策定を進めたい。

Ｖ－７　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

1.　当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

1998 年、当時のベンチャー企業である R2 Technology 社が FDA の認可を得て市場に出したマンモグラムの読影を支援（以下、CAD［Computer Aided Detection, Computer Assisted Detection, Computer Aided Diagnosis, Computer Assisted Diagnosis］と略記する）するシステム“image Checker”は医用画像診断支援技術の分野でエポックメーキングな出来事であったといってよい。以来、マンモグラフィ CAD システムが次々に世に出され、それに続いて三次元の X 線 CT 画像を用い、肺がんや大腸ポリープの検出を狙いとする CAD システムが臨床の場で実用に供され始めている。今後、CAD システムが対象とする臓器も拡大し、各種のモダリティを用いたものへと確実に発展していくものと期待される。後述するように、このような CAD システムの活用が臨床上も効果のあることが各種の研究で明らかにされつつあるだけでなく、医療の質の高度化や医療費抑制に寄与することも期待されることから、CAD システム開発は産業としても大きな成長過程に入りつつあるといってよい。医療機器としての CAD システムには薬事審査が課せられる。この際の審査内容や必要な基準が明確ではないことから、開発企業にとっては極めて高いハードルとなっている。審査内容や必要な基準が不明確なままでは、開発機器の臨床導入を遅延させ、産業の発展を大きく損ねることになる。本開発ワーキンググループ（WG）は、CAD の円滑な開発と効率的な薬事申請のために必要な項目を規定した開発ガイドラインを策定することを目的とする。このガイドラインが広く認知され、CAD システムの審査規準の明確化に繋がれば、立ち上がりつつある診断支援システムに関連する産業の発展に大きく寄与できるものと考える。

今回は、CAD システム（コンピュータ支援検出（CADe）とコンピュータ支援診断（CADx））の技術や薬事審査の国内外動向など現状を分析することに主眼を置いた。現在、CAD システムは汎用画像処理ワークステーションに組み込まれて医療機器として審査されることになるが、ソフトウェアの製造管理など評価項目の検討も不可欠である。

2.　現状分析の結果

2.1　CADの経済効果

2.1.1　期待される経済効果

CAD システムがもたらす経済効果を如何に評価するかは難しい問題であり、今後の研究対象であって、一般的に定まったものがある状況ではない。しかし、CAD システムを用いて診断にあたる医療機関、診断対象である患者、医療保険にかかわる国や自治体などの立場からは、以下のような経済効果が直接的に期待される。

医療機関の立場から：CAD システムはまずはスクリーニングに用いられるのが普通である。読影の精度を上げるには、一人の専門医による読影よりも二人の専門医によるいわゆるダブル・リーディングが望ましい。そのダブル・リーディングにおける一人の専門医を CAD システムに置き換えることにより、一人の専門医による読影に比べて読影精度の向上や読影効率の改善などが期待できるとの研究報告もなされており、CAD システムをセカンドオピニオンとして利用することにより、ダ

ブル・リーディングに相当する効果を期待する利用法が推奨されている。これによれば、読影医一人分の人件費の節約につながり、これが直接的な経済効果となる。

患者の立場から：CAD システムを活用することにより、医師の見落としが低減され、異常が早期に発見される確率が向上することが期待される。見落とされた場合と比較し、患者にとっては治療に必要な期間の短縮や治療費節減、早期の社会復帰、延命効果など大きなメリットが生じることに議論の余地はない。これら経済効果を定量的に評価することは簡単ではなく、個々の事例に起因する要因も加味して、今後の検討を待つ必要がある。

国や自治体の立場から：CAD システムの活用により異常が早期に発見される確率が大きくなることは、治療における保険料負担の節減に結びつき、医療費抑制の手段ともなりうる。

2.1.2　経済効果の評価にあたっての検討課題

第 2.1.1 項に示したように、CAD システムの導入により、概念的には大きな経済効果が期待できるといってよい。検討すべき課題はその評価法であるといえる。CAD システムに限らず、医療機関で医療サービスの向上のためにＩＣＴ（Information and Communication Technology）技術を利用した医療用アプリケーションを導入する場合に、その費用便益分析を行えるようになることが望ましいが、そこには多くの課題がある。画像表示用のソフトウェアや電子カルテ用のソフトウェアなどでは、患者の便益の評価が困難である場合が想定される。ＩＣＴの医療サービスの生産（病院の活動など）における効率性の問題についても考慮しなければならない。この場合、視認性への効果、診断支援機能、Error Proof 機能やエビデンスベースドメディスンなどの実現により、医療にどれほどの効果をもたらすかを客観的に評価する方法が求められる。医療の費用に対する便益性の分析などを考えるときに、はっきりした効果や効能が問われる。一般的な経済指標である QOL（Quality of Life）を元にした QALY（Quality Adjusted Life Years）で評価することの正当性もチェックする必要がある。例えば、このようなソフトウェアが、人間の健康と生命にかかわるものであり、すべての人にとってきわめて必需性の高いものであるのかどうか、などである。また、個人にとって疾病の治療効果などを金銭に換算することは容易ではない。医療サービスはきわめて評価が難しく、それに対する価格は確定しがたい可能性がある。

以上に示した経済効果の評価における課題を検討するにあたって、CAD システムをとりまく環境でも検討課題は少なくない。以下にその主要なものを示す。

（１）医療機器化による品質、有効性、安全性の確保

ソフトウェアを審査対象にすることにより、CADを利用する医療機関では有効性や安全性などに関して独自に評価する必要がなくなり、CADシステムを安心して用いることが可能になる。

（２）医療用アプリケーションソフトウェアの国際整合化

日本においては、CAD ソフトウェアは医療機器ハードウェアに組み込まれ、それらを含めたシステム全体として薬事審査を受けることになっている。すなわち、現状の薬事法では医療用アプリケーションを単体で販売することは不可能である。これに対して、日本を除く他の GHTF（The Global Harmonization Task Force、国際整合化会議）参加国は、既に CAD ソフトウェアの単独承認が可能な状態にある。仮に、他の GHTF 参加国のように単独承認が可能となれば、医療機関は医療機器と

してソフトウェアのみ購入すればよいことになり、価格低下も期待できる。CAD 技術開発の国際競争力の増大のためにも、国際整合化へ向けた検討を進めるべきである。

（３）製造管理などの規定

性能および安全性を担保するためにも製造管理の在り方を明確にする必要がある。想定される全ての問題点に関する検討が不可欠である。

（４）薬事審査における評価項目

薬事審査に活用可能な評価項目の選定、レギュラトリサイエンス／エンジニアリングに基づく評価内容など、検討すべき課題は山積している（第 2.3 項参照）。

2.2　CAD に関する技術開発の現状

2.2.1　総論

CAD の概念（定義）は医用画像（入力）のコンピュータによる分析結果（出力）を、その画像を読影する医師が“第二の意見”として利用することによる『支援診断』である。最終診断は、医師が自らの意志で下さなければならない。医師は、先ず、コンピュータの結果を参考にせずに独自の診断を下し、これに続いてコンピュータの分析結果を参照するものであり、その順番まで決められている。決して、自動診断ではないという点に注意が必要である。

CAD の目的は、病変候補位置の情報をマーカで医師に示すことによって病変の見落とし（うっかりミス）を減少し、また、病変候補の特徴に関する定量的なデータ（がん病巣の悪性度など）を医師に示して鑑別診断を支援するものである。前者をコンピュータ支援検出（Computer-Aided Detection：CADe)、後者をコンピュータ支援診断（Computer-Aided Diagnosis：CADx）として分けて分類することもあり、それぞれ CADe と CADx と記述して区別される。

世界最初の CAD の商用機（製品第一号機）は、マンモグラフィ（mammography）と呼ばれる乳房を X 線で検査する画像のための CAD である。1998 年 6 月に米国の FDA（食品医薬品局）の認可を得て誕生している（この年は、しばしば CAD 元年と呼ばれることがある)。R2 Technology 社[1)] というベンチャー企業が開発したものである。

マンモグラフィ CAD の成功に続き、胸部単純 X 線写真、胸部 CT 画像、大腸 CT 画像（CT コロノスコピー)、乳房 MRI 画像、前立腺 MRI 画像、乳腺超音波などの画像診断領域において、CAD 商用化の波は次第に拡がっている。

クラウドコンピューティングが IT 分野における最近の大きな話題の１つであるが、医療分野への導入も始まろうとしている。CAD をスタンドアローンではなく、いつでもどこでもクラウドの高速大容量通信網のなかで活用されることにより、より高度な画像診断が行われると想定する。

2.2.2　各論

（１）マンモグラフィ CAD

ｉ）マンモグラフィ CAD の普及

CAD（ここではコンピュータ支援検出と特定）で商用として最も普及している製品がマンモグラフィ CAD に他ならない[1-3)]。上述のように、1998 年に世界最初にマンモグラフィ CAD 装置をベンチャー企業として開発・商品化した米国 R2 Technology（現在は、HOLOGIC 社に吸収される）社や同

じく米国 iCAD 社のシステムは、すでに米国を中心に一万台規模で販売されている。そして、米国の半数を優に越えるマンモグラムが CAD で処理されているという。一方、マンモグラフィ CAD 装置の国内における普及の状況は、10 年規模で遅れているといっても過言ではない。R2 社のフィルムマンモグラフィ用の CAD システムが 2000 年 2 月に薬事認可を取得し販売が始まっているが、マンモグラム（フィルム）の画質の問題やその他の種々の要因が重なり、結局、失敗に終わっている[1)]。その後、GE 社のフラットパネル検出器によるデジタルマンモグラフィ用の CAD（デジタル用に R2 社が開発したもの）装置が、2003 年 12 月に薬事認可を得て販売されるようになっている。最近の同社のシステムには、米国のベンチャー企業である iCAD 社製の CAD も搭載されるようになっている。また、日本独自開発のマンモグラフィ CAD として、2007 年 12 月に富士フイルム株式会社製のマンモグラフィ CR 専用の CAD 装置が薬事承認され、その後、2008 年２月から国内で販売されるに至っている。2010 年 3 月になってコニカミノルタエムジー株式会社がマンモグラフィ CAD 装置の薬事承認を受けた。また、2009 年には、２社の企業のマンモグラフィ CAD（開発元は R2 社と iCAD 社）が市場に出現している。国内ではこのように、ようやく複数のマンモグラフィ装置に CAD が利用できるようになってきたところであり、販売数はまだ 100 台以下である。これが、前記で国内はほぼ 10 年規模で普及が遅れているとする所以である。マンモグラフィのデジタル化が世界で最も進んでいる日本で（最近、デジタルの割合が 60%を越えている）、CAD の普及にこれほど遅れを取っているのは、誠に残念である。

ⅱ）総合的に見た CAD の有効性

マンモグラフィ CAD の普及が始まり約 12 年が経過しているが、欧米の臨床現場からは、すでに多くの臨床研究の成果が報告されている[3,4)]。Prospective study （前向き研究）としては、文献[5-10)]などがあり、症例数は１万前後から多いものでは 10 万を超えるものまである（ただし、検診画像であるため正常症例が圧倒的に多い）。がんの検出性能（最大で参考文献 5 の 19.5 %の検出率の増加）ではマンモグラフィ CAD の有効性を示すものが多いが、その代償として recall rate や生検数も増えていることが多い。逆に、文献[6)]と Retrospective study（後ろ向き研究）ではあるが、CAD を利用してもその有益な効果はなかったとする論文[11)]もある。同論文は New England Journal of Medicine に掲載されたために反響が拡大し、マスコミでも取り上げられた。しかしながら、この研究において、全施設のうちで CAD が使用された画像は 7%しかなかったということや、ROC 解析による検証方法における問題点などが指摘されており[12)]、CAD が有効でないという結論には大きな疑問が投げかけられている。論文や国際学会の発表などを総合的に見る限り、CAD が正しく使用されれば、CAD は読影医師にとって有効であるという結論が出せると考える。

ⅲ）米国から 10 年も遅れている日本の CAD

欧米、特に米国では有益的にマンモグラフィ CAD が利用されているが、まず、その原因を考察する。第一に、マンモグラフィ CAD の利用について、検診、診断ともに保険による支援があることである（2001 年 4 月開始、19 ドル程度）。次に、米国の検診では、二重読影ではなく１名の医師での単独読影であるため、見落としの割合が多いと考えられ、医師も CAD のようなサポートを欲している点が考えられる。また、医療訴訟の規模の相違も、それを防ぐためにも CAD 導入の要因の一つとなっていると考えられる。日本では、検診の受診率の増加に伴い、CAD はこれから本格的に普及し

ていくと予想される。そのためには、まずはCADの薬事申請における審査基準が明確に策定かつ公表され、迅速な審査が行われることが強く望まれている。日本は世界でも有数の高度なCAD技術開発の先進国であった。しかしながら、商品化という点では、欧米に大きくリードされてしまった。前記のように、最近ようやく日本発の薬事承認済みのCAD商品が出たところであり、米国に10年も遅れてしまった。このことは臨床評価の遅れにもつながり、国内でも多くの有益な技術論文が発表されている。しかし、臨床論文は薬事承認を得て臨床利用されていることに起因して欧米が圧倒している。　何らかのインセンティブがないとCADの普及は容易ではないことも事実である。米国では、既に保険点数が付いており、CADの売り上げ台数が指数関数的に伸びている。国内の検診現場では、マンモグラフィ検診に対する自治体予算が少なく、当該検診への抜本的な補助体制や診療報酬改定が切望されているのも事実である。なお、保険による支援ではないが、厚労省の「平成19年度マンモグラフィ検診精度向上事業」の一環として、「マンモグラフィ画像読影支援システムの設備を購入するために必要な備品費」の半額支援が行われ、国内における検診現場へのCADの普及の一助となった。今後も継続的な支援が望まれる。

ⅳ）医療現場への本格的な導入に向けて

医師の病変の見落とし防止のために、二重読影が有効であることは疑う余地はない（日本の検診では、二重読影が義務付けられている）。しかし、二重読影のために医師２名（以下、DR [Double Reading]）を施設が雇う予算を考えると、医師＋CAD（以下、SCAD）として、医師の一人をCADに置き換えようとする検討は重要である。Karssemeijer らの研究では、腫瘤陰影の読影について、１名の医師のみによる単独読影、DRおよびSCADの比較を行っている[13)]。その結果、CAD単独読影はDRには劣るものの、医師単独読影の性能を十分に改善すると結論付けている。同様にやはりDRには叶わないという結果であったとの報告[14)] がある一方で、Gilbert らは、SCADはDRよりもがん検出率が6.5％向上したと報告している（ただし、要生検率も向上）[15)]。もし、医師の１名をCADに置き換えることができるならば、マンモグラフィCADの普及につながるのは間違いないといえる。どのようにCADを効果的に利用すればこのことが達成されるかの検討も含めて、国内においてCAD有効性を示す臨床的な研究成果が渇望されている。最近の飯沼の研究[16)]では、先のGilbertら英国の読影実験の成績 [15)] を利用して日本のある乳がん検診の成績にデータを代入して計算し、DR と SCAD の費用効果分析を行っている。その結果、検診における検査のコストが両者間で同じ場合でも、費用効果比（円/人年）はSCADの方がよくなることを示し、よって、国内における早急な読影実験が行われ、両者間の診断成績を明らかにするように提案している。

ⅴ）技術的改善とCAD形態の多様化

CADの技術的面では、商用化されているマンモグラフィCADシステムでさえ、まだ改良の余地がある。同CADでは、腫瘤陰影の検出性能の改善（真陽性率の向上と偽陽性数の減少）やディストーション病変の専用の検出プログラムが特に望まれる。また、コンピュータが指摘した疑わしい候補位置に対して、医師の意志決定の確信度を高める技術の開発など、まだ多くの技術的な改善が望まれる。さらに、臨床現場へのCADの導入では、単独のシステムでのCADの運用ではなく、PACS(Picture Archiving and Communication Systems) の一部にCADの機能が追加される可能性もあり、この方向からのガイドライン化の検討も必要である。Huangらは、PACS環境下でCADをシームレスで利用

する方法を提案している[17]。CAD を機能の形態的に考察すると、以下のように考えられる[18]。　単に検出を支援する CAD（コンピュータ支援検出：CADe と表記される）から、良悪性の鑑別のような診断を支援する CAD（コンピュータ支援診断：CADx と表記される）の商品も本格的に出現すると思われる。すでに学術的な研究では、CADx の有効性が ROC 解析などで示された例が少なからず出されている。あるいは、マンモグラフィと乳腺超音波画像を組み合わせた複合型 CAD に関する興味ある学術報告もしばしばみられる（CAD への単一種類の画像入力から複数種類の画像入力へ）。CAD による「うっかりミス（検出エラー）」を補うのが従来型の CAD であるとすると、「判断ミス」を補うための「説明型 CAD」も研究されている（初期のものでは CAD の指摘病変部の統計解析データなどを示す）。大容量画像データの時代に一番求められているのは読影時間の短縮であるが、その観点からは、まず CAD なしで読影して、その後に CAD ありで読影するいわゆる「Second Reader 型 CAD」から、画像と同時に CAD の解析結果も最初から提示する「同時 CAD（concurrent CAD)」の研究も進められている。マンモグラフィにおける乳腺濃度解析に基づいて乳癌罹患へのリスクを予測するなど、「リスク評価型の CAD」も検討されている。最近の国際会議で増えている CAD に関する演題として、類似画像症例を提示してより確信度を上げる「類似症例型 CAD」も期待されており、その技術開発は急激に進展している。デジタルカメラにみられるように個人認証技術にも急激な進化がみられるが、これらの背景には膨大な量の画像データの存在がある。医療分野でも、デジタル画像を集積して超大容量画像データベースを構築されれば、CAD の進歩にも大いに役立つことは疑う余地がない。

（２）超音波診断装置による乳がんの CAD

i)超音波画像診断と CAD

超音波による検査は、非侵襲性、実時間性、簡便性を特色とし、臨床のあらゆる領域で幅広く利用されているが、CAD という点では、Ｘ線像、ＣＴなどの他のモダリティに比較し、実用化の域に達しているものは少ないといえる。その要因としては以下のものがあげられる。

１）超音波画像特有のスペックルノイズ、シャドウ（陰影）、アーチファクト（偽像）などを含む。

２）超音波画像（B モード）の読影には、低コントラスト、微妙なテクスチャ違いの識別などで熟練を必要とされる。

３）装置の違い、探触子や周波数の違い、設定の違いなどが画質に大きく影響する。

４）探触子や画像構成法の技術進歩が著しく、新しい装置が開発される度に解像度、画質などが異なってくる。

また、３）、４）は、評価用のデータベースを構築しにくいということにもつながり、CAD 研究の進展を拒む要因となっている。そのなかでも、比較的、CAD 研究が進んでおり、一部実用化されている領域は、乳腺の超音波画像診断である。乳腺に限らず、超音波画像診断で一般にいえることは、画像を取得する段階が極めて重要で、術者の技量に依存する点である。手でプローブを走査するため、患部を含む断面を捉えない限り適切な診断ができないためである。このため、CAD 開発には 2 つの方向がありうる。１つはエキスパートが患部を含む画像に対して、リアルタイムで、セカンドオピニオン的に CAD を用いる場合で、それなりの診断能を要求される CAD_X (computer-aided-diagnosis)的な使い方となる。もう一つは、集団検診での適用が想定されるが、

短時間に大量のボリュームデータを得ておき、オフラインでそこから患部を自動検出する CADe（computer-aided detection）的な使い方である。勿論、後者でも CADx の機能が追加されれば、より有用な医療機器になり得る。以下では、乳腺超音波診断の CAD 技術開発の現状について述べる。

ii）乳腺超音波診断と CAD

超音波画像は白黒のＢモードが基本であるが、そのほかにも、血流像である各種のドプラ法、最近では組織硬さを画像化するエラストグラフィも実用化されている。これらは、画像化の段階で機能・性状情報として特徴量を抽出したものである点で、Ｂモードに比較して CAD が適用しやすいともいえる。実際、乳腺ではＢモードの診断にはかなりの熟練を要するが、エラストグラフィでは簡便に診断できると言われている。それぞれの具体例を以下に紹介する。

①B-CAM™ システム

カナダの企業 Medipattern が開発し、乳腺超音波診断用の CAD としては初めて FDA 認可受けた(2006 年)、B-CAD™ が知られている [19]。近年、改良型が発表されたが､図１のように、ユーザーが設定した ROI 内で、超音波画像から、自動的に領域抽出を行い、各種の物理的な特徴量と、形状情報をもとに、病変領域をカテゴリー分類（BI-RADS [Breast Imaging - Reporting and Data System]）するものである。これは、診断の一貫性を高めると同時にレーポーティングシステムとしての機能も整備されていることを謳っている [20]。約 14,000 例の病理診断で確定した患者データに基づきシステムを開発したとしているが、処理アルゴリズムの詳細は公開されていない。１cm 以下の病巣で、医師１人での診断において、B-CAD™ を使用することで見落を防ぎ、診断精度が大幅に向上したとの報告がなされている。また、様々な機種に適応可能なソフトウェアとして提供しているが、近年 GE　ヘルスケアと提携し、カスタマイズしての開発、販売するとの発表がなされている。

図１　B-CAD ™による病変領域の自動抽出例

②超音波Bモード像ベースCADxシステム

乳腺超音波診断用CADで製品化されたものは、国内外を通じて、B-CAD™が唯一となっている。一方、研究段階では、Horschのニューラルネットを用いて良悪性を判別する研究[21,22]、またChangらの二次元と三次元のシステムの構築の試みなど多数行われている[23]。　国内では、長澤(高崎健康福祉大学)らがCadTs-Iと称するCADxシステムを開発し、乳腺超音波診断関係の学会で試用され、一定の性能が得られることが確かめられている[24]。これは、Bモード像を用いて、医師による読影と同様、画像のテクスチャや陰影のパターンを特徴として読み取り、良悪性の鑑別診断を行うもので、以下の手順を必要とする。

表１　特徴パラメータ

大分類	小分類	特徴パラメータ
形状	形状	DW比、 DI、 Irr 他
	形態	DEV、フラクタル他
	上部	上部輪郭距離と直線距離の比
エコー	内部	平均、標準偏差、エコーヒストグラム他
	輪郭部、後部	内部エコー、参照エコーとの差、比　他
	外部	後部エコー、参照エコーとの際、比　他
	上部	外部と内部エコーの差と比　他
テクスチャ	内部、上部	濃度同時共起行列の特徴量(48種)
位置		皮膚、乳腺実質上端等と腫瘍位置との差

・腫瘍領域の抽出：ソーベルフィルタで抽出した腫瘍候補点を基準に腫瘍の外側に四角形のROI［Region of Interest 、関心領域］を設定。ROI内の腫瘤輪郭を抽出。

・特徴パラメータの抽出　：日本超音波医学会の診断基準を参考に腫瘍の形状、エコー（内部、輪郭、後部、上部)、テクスチャ（内部、上部)、腫瘍の位置情報などを抽出(表1)。

・判別：　ステップワイズ判別分析法で特徴パラメータを選ぶ。線形判別式を用いる方法、ニューラルネットワーク法、ファジイ法などで判別。

ここで、最も重要な部分が腫瘍の抽出であるが、前項で述べた「超音波画像特有のスペックルノイズ、シャドウ、アーチファクトなど」の要因が腫瘍の自動抽出を困難にしている。また、予め確定診断のついている腫瘍画像から特徴量を算出して判別係数を求め、未知の腫瘍画像を判別できるが、装置や測定条件で画質が大きく変動するため、装置が異なると腫瘍に関連する特徴パラメータの算出も再度やり直す必要がある点の改善が課題となっている。

以上のように、何れも実用的なCADシステムとするまでには至っていない。

③ボリュームデータ計測とＣＡＤe

乳腺は軟部組織のみで体表に突出している部位なため、集団検診用に統一的な手法でボリュームデータを得やすい特徴がある。古くは1970年代後半から各種集団検診装置の開発がなされているが、近年では、アロカ社製「乳腺スキャナASU-1004」や米国U-Systems社のSomoVu[25]，米国MeDiiSys Imaging 社の「Sofia」などの装置が開発されている。これらの撮影装置は、直動走査や乳頭を中心に回転走査装置によりプローブを機械的に走査し、15cm×15cm 程度の広い領域を撮影し記録する。撮影体位においても，仰臥位，腹臥位に分けられ，仰臥位のタイプは主にアーム状支持具に取り付けられたスキャナ部を軽く乳房に押し当てながら撮影するもので，腹臥位タイプには主に水槽を利用し乳房を没入させ撮影する方式がある。藤田、福岡ら（岐阜大学）は、スキャナにより取得された画像から乳房全体のボリュームデータを生成後、腫瘤検出処理を行っている[26]。腫瘤内部のエコーレベルが，嚢胞のような無エコーを呈する腫瘤と、がんや線維腺腫のような低エコーを呈す

る腫瘤を検出対象としており、画像中のエッジの方向成分に着目し腫瘤の検出を試みている。

④超音波エラストグラフィに基づくＣＡＤ

超音波エラストグラフィとは、超音波を用いて生体内の硬さ分布を画像化する手法のことである。2004 年に実用化され、現在、乳癌、甲状腺癌、前立腺癌などの診断に広く利用されている。超音波断層像（B モード像）は主に生体内部の形状情報を画像化したものであるのに対し、超音波エラストグラフィは組織の性状情報を画像化しているため、新しい情報が得られる。また、さらに、伊藤ら[27]は、図２のように乳腺腫瘍のエラストフィをパターン化して、良性から悪性までを５段階に分類した弾性スコアを提案した。B モード像の読影には熟練が必要であるのに対し、弾性スコアを用いることで、比較的容易に高い診断精度（感度 86.5%、特異度 89.8%、正診率 88.3%）が得られることが報告されている。これは、CAD の開発の点で、B モード像に比べ、エラストグラフィが比較的容易となることを示唆している。実際、椎名ら[28]は、この弾性スコアに基づいた乳腺疾患診断のための CAD を提案し、正診率 84%の成果を報告している。

良性 ↕ 悪性

スコア	弾性像のパターン		B-mode	Elastogram
1	低エコー域 全体が柔らかい			
2	低エコー域の 一部が硬い			
3	低エコー域の辺縁部 内側のみ柔らかい			
4	低エコー域全体 が硬い			
5	低エコー域と その周辺まで硬い			

図２　超音波エラストグラフィでの弾性スコアによる乳腺腫瘍の鑑別診断

ｉｉｉ）今後の展望

乳がん診断は、マンモグラフィが微細石灰化の病巣の描出に適しているのに対し、超音波診断は、非侵襲性などの利点に加え、腫瘍の検出や日本人に多い乳腺密度の高い乳房の診断に適しているといわれている。さらに、超音波による乳がん検診についても、その有効性を検証するため、現在、大規模な比較試験（J-START）が進められている。このため、今後、超音波検診が一般的に用いられるようになれば、CAD の必要性が高まることは明らかである。

再現性や手技依存性の問題は、３D 計測が普及するにつれて緩和されると思われる。装置依存性の問題も、装置のデジタル化により、画像化前のエコー信号に近い Raw data で保存することが可能になりつつあり、装置特性や設定の影響を受け難い処理が可能になると予想される。このように、今後、超音波画像による CAD 開発の環境は整いつつあり、非侵襲、実時間、簡便という超音波診断の有用性を一層高める点で CAD の開発が期待される。

（３）Ｘ線ＣＴ装置による肺がん・大腸がんに対するＣＡＤ

①肺がんのＣＡＤ

ＣＡＤには検出と診断の２種類がある。ここではコンピュータ支援検出（CADe）について述べる。

ⅰ）国外

米国 FDA の承認を得た CAD として R2 Technology 社の Image Checker CT と Siemen の Lung Care CT-Nodule Enhanced Viewing(NEV)がある。これらは大きさ 4mm 以上の Solid nodule を対象としている。Das らの報告(Radiology, 2006)では Image Checker CT と NEV を 25 症例に適用すると感度(Sensitivity)が 73%と 75%、FP(False Positive、無病誤診率)が 6 nodule/case と 8 nodule/case であったと評価されている。Chicago Univ.の Armato らや Cornell Univ.の Reeves ら、 UCLA の McNitt-Gray ら、Univ. Medical Center Utrecht の Sluimer らが活発に研究開発している。Sluimer らは肺の CT 画像解析を網羅的にまとめたサーベイ論文(IEEE TMI, 2006)を報告している。

ⅱ）国内

国内での薬事は未承認であるが、開発中の CAD 装置（国立がんセンターと徳島大学グループの共同研究）を紹介する。当該 CAD 装置の性能を小規模な評価実験した結果、大きさ 3.5mm 以上を対象にして感度（Sensitivity） 91.1%、 FP 1.32nodule/case であった。現在、国立がんセンターにおいて大規模な臨床研究を実施中である。調整後、複数の医療機関における臨床試験が計画されている。また、肺がんだけでなく COPD（Chronic Ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｄｉｓｅａｓｅ)、骨粗鬆症、肺塞栓・大動脈瘤・冠動脈石灰化を対象にした多疾患検査に拡張している。株式会社日立メディコ、東芝メディカルシステムズ株式会社、富士通株式会社らも実用化を目指して研究開発を進めている。

②大腸がんのＣＡＤ

ⅰ）国外

米国では Medicsight 社が世界的な展開を進めている。同社の CAD 装置（Ver. 4.0）が国立がんセンター、ロンドン大学、ウィシコンシン大学などで臨床評価されている。ウィシコンシン大学の Pickhardt らは 3106 adults を対象にして大きさ 6mm 以上の病変に対して、有茎性隆起型 93.8%、無茎性隆起型 90.5%、表面型 77.8%の感度（Sensitivity）で、FP は 5 nodule/case 以内で検出することを報告している。また、ハーバード大学の吉田らは国内の１２施設において大規模な臨床試験が実施されている。NIH の Summers ら、ソウル大学の Kim らが活発に研究推進して高性能化を図っている。

ⅱ）国内

国内では大腸の画像表示技術の研究開発が主に進められてきた。名古屋大学の森ら、東芝メディカルシステムズ株式会社、株式会社日立メディコ、ザイオソフト株式会社、株式会社 AZE らによって大腸の仮想展開図などの表示技術が精力的に開発されて臨床で活用され始めている。しかし、ＣＡＤについては国内において本格的な開発はまだ少なく、早期の研究開発が求められている。

（４）X 線 CT 装置による肝臓 CAD、膵臓 CAD

① 肝臓 CAD

肝臓は、腹部 CT 像の CAD 研究の対象としては最も歴史が古く（15～20 年程度)、現在も世界中で活発に研究されている臓器の一つである。これまで、半自動から全自動まで様々な手法が提案され、最近では、半自動処理を中心に肝臓領域や血管などの抽出処理の商用化も進んできた。ただし、

完全自動処理や、腫瘍の検出や良悪性鑑別などの高度な診断支援の機能については研究レベルに留まり、実用化までには至っていない。以下では、肝臓 CAD について、目的、入出力、最近の診断支援技術および今後の課題と展望について述べる。

ｉ）目的

大部分の研究の目的は、肝細胞がんや転移性肝腫瘍などの病変の検出・鑑別診断である。ごく一部に慢性疾患の進行度の定量化を試みた例もある。

ｉｉ）入出力

入力は、診断支援の目的に応じて 4 時相（非造影、早期、門脈、晩期）から適切な画像が選択される。例えば、肝細胞がんの診断の場合、4 時相全て、あるいは早期相と晩期相が入力となる。一方、転移性肝がんの場合は門脈相のみか、あるいは非造影と門脈相が用いられる。出力は、がんの検出（CADe）が目的の場合には病変の位置、鑑別診断（CADx）が目的の場合には診断結果（例：悪性）である。また、それ以外にも、病変の範囲や悪性度などの付属情報が出力されることもある。

ｉｉｉ）最近の診断支援技術

ほとんどの CAD では、まず、3 次元画像から肝臓領域を抽出する。次に、抽出した肝臓領域に対して門脈などの肝血管の構造を解析して病変領域を特定する。以下では対象ごとに最近の研究でよく用いられる処理アルゴリズムについて簡単に述べる。

a）肝臓領域

これまで、様々な方法が提案されているが、現在、世界的に最も有力な方法の一つと考えられているのが、統計的形状モデルを利用する方法である。そこでは、統計的に肝臓の形状を記述したモデルを利用して、肝臓領域を画像から抽出する。最近では、肝臓の位置に関する統計情報を表した空間的確率アトラス、Level Set 法や Graph Cuts などの最新の画像処理と組み合せることで、さらなる高精度化を実現する方法も提案されている。

b）肝臓血管

初期の研究では二値化や領域拡張法が良く用いられていたが、最近では肝臓領域と同様に統計モデルベースの方法も登場している。しかし、症例間の形状やトポロジーの変化への対応が不十分であり、性能は十分とはいえない。

c）肝細胞がん

代表的な処理は、ベクトル集中度フィルタなどの空間フィルタを用いたがんの強調と領域拡張処理を組み合わせた処理である。これは、がんの多くが塊状であるという特徴を利用した方法である。また、肝細胞がんは濃度値にも特徴があり、早期相では白く染まり、晩期相で黒く抜ける。そこで、複数の時相の濃度情報を上手く組み合せてがんを抽出する処理が提案されている。最近では、症例ごとの CT 値などの特徴の変動の抑制が性能の高度化に重要であることが分かり、変動の抑制処理と上述の複数の時相情報を用いた処理とを組み合せる方法が良い成績を残している。

d）転移性肝がん

肝臓内のがんの自動抽出に関する研究としては、世界的には門脈相上の転移性肝がんの抽出に関する研究が主流である。代表的な処理としては、肝細胞がんの場合と同様、空間フィルタによる強調や領域拡張処理が良く知られている。しかし、基本的には一時相、あるいは非造影も加えた二時

相しか用いず、濃度値に関する手がかりが肝細胞がんの場合に比べて少ない。そこで、数百から数千の性質が少しずつ異なる処理を用意し、それらをアンサンブル学習と呼ばれる新しい機械学習アルゴリズムによって組み合せる方法が用いられるようになった。

iv) 今後の課題と展望

上記のどの処理においても、人と同程度の性能を示す自動処理は知られていない。そのため、商用機の中に上記の処理が実装されている場合にも、人手による相当の修正が必須である。しかし、その中でも、現在最も実用化に近い位置にある処理が、肝臓領域抽出処理である。簡単な人手による修正で、十分に人間と同程度の性能が得られるようになってきた。近い将来の実用機では、かなりの程度まで自動化が進むと考えられる。一方、現在、人との性能差が最も大きい処理は、小さく淡い病変の抽出や鑑別診断であり、この処理の実用化にはもう少し時間がかかると思われる。また、がん以外の疾病、例えば肝硬変などの慢性疾患の定量化については、支援の需要は決して低くないが、MRI（磁気共鳴イメージング゛）画像用CADも含めてあまり検討されておらず、これからの研究課題である。

②膵臓CAD

膵臓に関する診断支援の研究は、世界的に我が国が先行している分野である。しかし、歴史も浅く(5年程度)、現時点では多時相CT像からの膵臓領域抽出に関する研究が始まったばかりである。そこで、以下では膵臓領域の抽出処理について、入出力、最近の処理技術、および今後の課題や展望について述べる。

i) 入出力

これまで提案された処理は、画像から得られる情報をできるだけ多くするため、4時相(非造影、早期、門脈、晩期)、あるいは造影の3時相を利用するものが多い。出力は膵臓領域となる。

ii) 最近の処理技術

膵臓は、肝臓に比べて位置や形状のばらつきが大きく、問題の難易度は数段高い。そのため、これまで提案されているアルゴリズムは、過去に開発された様々な画像処理技術、たとえばEMアルゴリズム、確率アトラス、最大事後確率法、統計的形状モデル、アンサンブル学習、Level Set法などを組み合せたものが多い。処理フローも他の臓器に比べて複雑である。たとえば、まず周辺の構造（肝臓、脾臓、門脈、脾静脈、上腸間膜静脈、腹大動脈）を同定し、その結果を利用して膵臓の位置や形を標準化した後、膵臓を抽出するが、この方法が現在のところ最も精度の高い処理である。

iii) 今後の課題と展望

まだ初期の研究段階にあること、また、処理内容が高度で設定された目標が高いため、人手による修正（半自動処理）を前提としても実用化までにはかなりの時間がかかると予想される。また、膵臓疾患のデータの収集が肝疾患の場合などと比べて難しい点も、今後実用化を考える上で重要である。

（５）CAD 開発のためのデータベース

診断支援システムの開発には学習用と評価用のデータベースが欠かせない。しかし、我が国では個人情報保護法の影響もあり、医用画像の入手は困難である。この点が当該分野の研究や、研究成果の実用化を進める上での大きな障壁の一つになっている。以下では、国内の研究者に対して公開されている数少ない医用画像データベースの中から、最も規模が大きい JAMIT データベースについて紹介する。

JAMIT データベース

このデータベースは、1995 年 3 月末にコンピュータ支援画像診断学会から発刊されたマンモグラフィーデータベースから始まる。その後、胃 X 線二重造影像、間接撮影胸部 X 線像、胸部 CT 像、腹部 CT 像の各データベースが整備され、現在は日本医用画像工学会（JAMIT）から発刊されている。本データベースの特徴は、単に原画像だけでなく、アルゴリズムの学習や評価のために有用な、疾病や正常構造に関するスケッチ画像（原画像に対する位置合わせ済みのディジタルデータ）、あるいは、疾病の種類やその 3 次元的位置についての解説ファイルが付属している点にある。これにより、研究者はスケッチ画像を作成する手間が省けるようになっただけでなく、異なる研究者間で評価基準を揃えることも可能となった。

世界的に見ても、上記のデータベースは質と量の両面から見て高いレベルにある。また、3 次元腹部 CT 像のデータベースは珍しく、4 時相揃っているデータベースとしてはほぼ世界で唯一の例であり、CAD 研究のための貴重な財産といえる。将来的にはさらに画像データを蓄積し、たとえば薬事審査のための一つの基準として利用することも期待される。

2.3 ＣＡＤ装置に対する薬事審査の国内外動向

開発 WG の取り組みとして、現状における国内外の医療機器規制法令下での審査動向について調査を行った。その現状を報告する。

2.3.1 国内動向

①状況

日本で最初に認可を受けた CAD システムは、フィルム読み取りベースによる R2 社の「イメージチェッカー」である。これは、1998 年 6 月に世界で初めて FDA の認可を取得した R2 社の製品を輸入承認として取得したものである。以降、平成 19 年度に２品目が承認を取得し、さらに平成 22 年 3 月には１品目が承認されている。後述する米国における CADe のような検出支援のみの機能を有する製品であり、適用用途もマンモ用に限られている。

②審査制度

日本における CAD は、基本的には一般的名称として、「汎用画像処理ワークステーション」の範疇として、承認区分で認可を取得している。また、実際には、医療機器としての許認可を取得していない画像表示用ソフトウェアにおいて、同様に検出支援と思われる機能を有する製品が市場には存在しているのが現状である。結果として、日本においては CADe 区分に該当する３品目に止まっている。法的規制の枠組みを整理すると共に、審査状況を分析し、CAD 審査の迅速化のための課題

を整理することが必要である。

以下に、当開発 WG でこれまでに確認できた薬事承認前例を列挙する。

i）R２社　マンモグラフィ CAD
イメージチェッカー M1000 システム
承認番号　　21200BZG00004000　　　　　平成 12 年 1 月 31 日
（販売名変更：イメージチェッカーシステム　平成 17 年 1 月 7 日一変）

ii)GEHC　マンモグラフィ CAD
コンピュータ検出支援装置 SLD
承認番号：21900BZY00043000　　　　　平成 19 年 4 月 9 日

iii）富士フイルム株式会社　マンモグラフィ CAD
医用画像処理表示装置 MV-SR657
承認番号：21900BZZ00041000　　　　　平成 19 年 12 月 4 日

ⅳ）コニカミノルタエムジー株式会社　マンモグラフィ CAD
マンモグラフィ診断支援装置 NEOVISTA CAD typeM
承認番号：22200BZX00278000　　　　　平成 22 年 3 月 17 日

2.3.2 海外動向

１）米国

①状況

米国における CAD の FDA の認可としては、前述のフィルム読み取りベースによる R2 社の「イメージチェッカー」である。これは、1998 年 6 月に世界で初めて FDA の認可を取得している。以降、iCAD 社、CADx 社（後に iCAD 社に買収）などベンチャー企業を中心に参入が続いた。大手企業としては、コダック社（当時）の CAD が、2004 年 11 月末に FDA の認可を得ている。R2 社、iCAD 社からの CAD エンジンの提供を受けている製品も多い。R2 社は、現状は、HOLOGIC 社に買収されている。

②審査制度

米国においては、下記の区分にて、510K（Premarket Notification [510(k)] Submissions、市販前届出制度）あるいは PMA（Premarket Approval、市販前承認制度）として審査が行われる。臨床評価は、510K においては必ずしも必要ではなく、スタンドアローン試験での評価も可能となっている。当初の CAD 製品は、製品コードとして LLZ（X 線画像処理装置）区分にて 510K を取得しているものが多い。現在は、下記のような整理が行われている。

ｉ)CADe：コンピュータ支援検出

検出支援が目的で、診断を行うものではない。これらのうち、下記の３品目については、既に製品コードが設定されており、510K 区分での申請が可能となっている。

a)NWE（結腸コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ支援検出）

b)OEB（肺コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ支援検出）

c)OMJ（胸部 X 線写真、コンピュータ支援検出）

ⅱ）CADx：コンピュータ支援診断

良悪性鑑別支援や病気の進行度や重症度の提供支援など検出を越える範囲の支援を行う。医師は検出結果を確認・診断を行う。これらの区分については、PMA による承認申請が必要となっている。

③ガイダンスの策定

これまでに、複数の製品が 510K の範囲で認可を得ているが、その申請内容、申請レベルにばらつきが多い。また、臨床評価の方法の相違も大きい。これらを是正するために FDA において、次の２つのガイダンスの作成が進められており、2010 年の１月中旬までにパブリックコメントが実施されていた。510K 申請ガイダンスと 510K および PMA で適用される臨床評価ガイダンスの二つが作成されているが、後者の臨床評価ガイダンスは 510K および PMA に適用されるため、510K 申請ガイダンスとの関連が複雑になっておりわかりにくい。また、一部はフィルムを用いることが必要となるような内容もあり、偏った観点での要求事項も多く、必ずしも直ぐに適用できる内容とはなっていない。

●FDA にて検討中のガイダンス

（１）Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data--Premarket Notification [510(k)] Submissions

（２）Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data-Premarket Approval (PMA) and Premarket Notification [510(k)] Submissions.

２）欧州

①状況

MDD（Medical Device Directive：医療機器指令）による認証制度として規制されている。このため、新技術は米国より更に早い段階で市場投入されやすい環境にある。CAD もこの例に漏れず、米国より更に早い段階で上市されており、認証前例も多数存在している。

②審査制度

指定機関が使用する“MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION IN THE COMMUNITY REGULATORY FRAMEWORK FOR MEDICAL DEVICES (Version 1.5 (09-2009))”において、MDD の適用が難しい場合のガイダンスが示されている。その中で、PACS ワークステーションに関連する事項として、“Automatic Indication (Detection) of Potential Lesions （潜在的病変の自動指示（検出））が CAD に相当すると考えられる。この場合、基本的には PACS は機器（診断モダリティ）の審査方法に従うとされている。よって、X 線画像による CAD ならクラス IIb、超音波ならクラス IIa に分類されている。

クラス IIb、IIa の場合、市販前の個別型式審査はなく、製品カテゴリー毎の品質システム認証に基づく認証制度として上市が可能となっている。また、臨床評価については、一般的なガイダンスである MEDDEV 2.7/1 rev.3 Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies に従って製造業者が実施しておればよく、CAD に特化した評価基準は作成されてはいない。

2.3.3 考察

（１）円滑な開発と迅速な薬事審査

円滑な開発と迅速な薬事審査は、有益な機器の社会導入に、また、早期診断や治癒率の向上につながる。開発企業においても不要な経費が回避でき、開発の効率や国際産業力の向上に寄与する。

（２）審査における評価指標を明示したガイドラインの策定

現在、日本ではＣＡＤに関する審査基準が無いことから、審査の長期化が懸念される。当該品目の評価指標（安全性や性能など）、製造管理などを規定したガイドラインを早急に策定すべきである。諸外国に先んじて承認を得ることにより、輸出入のバランスが向上し、国際競争力を増大させることになる。

（３）医療機器におけるソフトウェアの取り扱い

医療機器の範囲を広げて、本開発ＷＧにおける検討課題であるCADを含め、医療機器におけるソフトウェアの取り扱いや薬事審査基準が不明確であり、産業育成を阻害している一因となっている。これらを明確化することは、今後の医療機器産業の発展につながり、極めて重要である。

2.4 ＣＡＤ装置に対する臨床からの要求事項

ＣＡＤ装置に対する臨床からの要求事項を以下に列記する。

１．CAD をはじめとするコンピュータ診断支援システムは、主に勤務する病院で使用される PACS のみならず、診断センターや読影医の自宅で行われているような遠隔画像診断でも使用できること。

２．同じ読影用のパーソナルコンピュータ（PC）あるいはワークステーション（WS）で種々のCADやコンピュータ診断支援システムが作動すること。

３．プログラムの性能が高く、CAD では検出率が高いこと。さらに、常に新しいものに改訂され、安価に更新が可能なこと。

４．計算時間は短く、操作が簡単、画面の表示が見やすくレポート作成と連携していること。

５．病変を検出するタイプのCADのみならず、サブトラクションを含めた過去画像との比較、実質臓器の体積自動測定による標準臓器との比較など、読影医が目視で行っている診断過程を客観的数字で評価できるような新しい診断支援の開発。

６．各社のCADの性能を客観的に評価できるしくみの導入。

解説

１）放射線診断医は欧米に比べて少なく、遠隔画像診断で読影レポートが作成されている症例が増加している。遠隔画像診断はグループ内の病院の診断のみならず、遠隔画像診断会社や病院と契約した個人の医師によって行われており、読影場所も機器も様々である。特定のPACSでしかCADを含めたコンピュータ診断支援システムが稼働しないのであれば、日本全体からみた診断レポートの精度向上は得られない。このようなシステムは、できるだけ多くの症例に使用されてはじめて効果を発揮する。

２）PACSを使用した現在の読影では、種々のモダリティの画像を同じPCで読影している。現在のCADは特定のPCでのみ稼働するため、読影形態と合わず、普及しない一因になっている。どこの端末でも、いつでも利用できるシステムにすることが重要である。

３）性能が低いCADでは使い物にならない。現時点では拾いすぎがやや多くとも、検出能が高い方が良い。医学は経験の学問であり、新しい知識や発見によって更新されねばならない。CAD やコンピュータ診断支援システムも同様であり、ガラパゴス化してしまったプログラムは誰も使用しない。
４）診断支援ソフトウェアを使用すると、操作に時間がかかるようでは本末転倒である。
５）画像診断において過去画像との比較は正しい診断を導くために重要な作業である。しかしながら、大量の画像の全てを隅々まで前回と比較する集中力は持続困難である。また、臓器の腫大・萎縮の診断は読影医の主観に頼らざるを得ず、標準臓器との客観的な比較により、機能的な異常を早期に発見できる可能性が増加する。
６）CADは搭載機器と一緒に認可されるため、異なるメーカーとの比較が困難であり、性能評価ができないことは、ユーザーとして問題である。そこで、客観的なデータでCADの性能評価を行えるようにすべきである。また、これを認可にも使用することで審査の効率も向上すると考える。

2.5 医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する国内外の動向および現状と問題点

（１）用語の定義

【医療用アプリケーションソフトウェア】

医療機器である画像診断装置ワークステーションやX線ＣＴなどのモダリティコンソールなどに組み込まれた汎用のPCで動作するソフトウェア。ＣＡＤや心機能解析機能などのソフトウェア単体で医療上の有効性があるソフトウェアのことを指す。医療機器である画像診断装置ワークステーションなどの構成品として薬事承認を取得し、同じ構成で製造販売される。

【医療機器ソフトウェア】

医療機器に該当する機能を持つソフトウェアであり、上記の医療用アプリケーションソフトウェアを含んでいる。

（２）医療用アプリケーションソフトウェアの取扱いに関する国内外の状況と問題点

① 医療用アプリケーションソフトウェアの取扱い関する欧米などの先進諸外国との相違

現在の日本の薬事規制においては、医療用アプリケーションソフトウェアを製造販売する場合は、ＰＣなどの汎用ハードウェアに医療用アプリケーションソフトウェアを組み込んだ構成で薬事承認を取得し、同構成で製造販売しなければならない。また、販売後（設置後）においても医療機器は厳格に構成品管理がなされるために、陳腐化したＰＣなどの汎用ハードウェアを性能や機能が向上した汎用ハードウェアに交換することができない。一方、欧米などの先進諸外国の医療機器規制においては、医療用アプリケーションソフトウェア単独でも医療機器として取り扱われるため、汎用のソフトウェアと同様にＣＤ－ＲＯＭなどの記憶メディアに格納してソフトウェア単独製品として製造販売することが可能である。設置後においても、メーカーが付属文書において指定した基本仕様を満足する汎用ハードウェアであれば付属文書の取扱い指示に従い交換が可能である。

②医療用アプリケーションソフトウェアが単独では医療機器として認められない理由

諸説あるが、薬事法第２条の４に「医療機器の定義」が以下のように規定されており、ソフトウェ
ア
アは「機械器具」ではないため、医療機器として認められないという理由が有力視されている。

> この法律で「医療機器」とは、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている**機械器具等**であって、政令で定めるものをいう。

医療用アプリケーションソフトウェアの単独医療機器化を実現するためには、この医療機器の定義部分の薬事法改正が必要であるか、または以下のような“法律の論理解釈”で対応可能であるか、法律の専門家による議論が必要であろう。

●立法当時の社会的背景が大きく変化し、法律の変更解釈の必然性が明白として、機械器具ではない医療用アプリケーションソフトウェアを医療機器として規制の対象とする解釈（変更解釈）

●医療上の有効性がある機能ならば、機械器具同様に医療用アプリケーションソフトウェアも当然規制の対象とする解釈（勿論解釈）

③「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」において取り残された日本

諸外国の「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」の実施時期を表１に示す（各国の薬事規制に関係する機関のガイダンス等から引用)。ＧＨＴＦ加盟国のうちで、「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」を実施していない国は日本だけである。また、アジアの中国や韓国においても既に「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」を実施している。

表１　各国の「医療機器ソフトウェアの単独医療機器化」の実施時期

国・組織	実施時期	確認文書
欧州	1994 年 4 月	Medical Devices: Guidance Document
米国	1998 年 5 月	Guidance for the Content of Pre-market Submissions for Software Contained in Medical Devices
カナダ	1999 年 1 月	Guidance For the Interpretation of Sections 28 to 31:License Application Type
オーストラリア	2005 年 1 月	Therapeutic Goods Act 1989
GHTF SG1	2005 年 5 月	Information Document Concerning the Definition of the Term “Medical Device”
韓国	2007 年	医療用ソフトウェア特性評価ガイドライン
中国	2002 年	「医療器械分類リスト」の印刷配布に関する通知

④医療機器ソフトウェアを明確にする欧米等先進諸外国

最近、欧米規制当局は、医療機関などで使用される医療機器／非医療機器のボーダーラインが不明瞭だったソフトウェアについて、医療機器／非医療機器を明確にする目的で、以下のガイダンスドラフトをそれぞれ発行した。ＰＡＣＳなどの臨床データを扱うソフトウェアについては、欧・米・カナダは既に正式にガイダンスを発行しており、医療機器として認定し、機能（リスク）に応じてそのクラス分類を規定している。以上のように欧米などの先進諸外国は、患者安全とIT(Information Technology)製品の有効利用の視点に立ち、規制すべきソフトウェアを適正に規制することができるようにガイダンスを整備している。

【米国（FDA)】

●[Federal Register: February 8, 2008 (Volume 73, Number 27)]
General Hospital and Personal Use Devices;
Reclassification of Medical Device Data System（ドラフトガイダンス）
2008年2月にクラス１医療機器としてMedical Device Data System（ＭＤＤＳ）を規制するパブコメ用ドラフトガイダンスを発行。Clinical communication devices（IT components v.s. Medical devices） の明確化の取り組みであり、以下の機能を医療機器と定義する。

- ・医療機器データのデータ転送
- ・医療機器データの保存や検索
- ・医療機器データの表示
- ・医療機器データのフォーマット変換

●Guidance1 for the Submission of Pre-market Notifications for Medical Image Management Devices（正式ガイダンス）
ＰＡＣＳと呼ばれるソフトウェアを機能に応じて分類し、510(k)不要（クラス相当）又は510(k)要（クラス２相当）の医療機器としてクラス分類する。

●Overview of IVD Regulation（正式ガイダンス）
臨床検査システム（LIS）と呼ばれるソフトウェアを機能に応じて分類し、510(k)不要（クラス１相当）又は510(k)要（クラス２相当）の医療機器としてクラス分類する。

【欧州（MDD)】

●Guidelines for the qualification and classification of software used in health care as medical devices Version of February 4,2010
（ドラフトガイダンス）
医療機関などで使用される各種の医療情報システムやソフトウェアについて、改正ＭＤＤの施行にあわせ、医療機器の該当性判断のガイドライン発行準備中。2010年2月の上記ドラフトバージョンにおいて以下を定義する。

- ・電子カルテ（⇒一部の電子カルテは医療機器）
- ・薬物治療モジュール（Medication Modules） と電子処方箋（⇒医療機器）
- ・患者モニタウェブシステム（⇒医療機器）
- ・その他

●MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION IN THE COMMUNITY REGULATORY FRAMEWORK FOR MEDICAL DEVICES（正式ガイダンス）
ＰＡＣＳと呼ばれるソフトウェアを機能に応じてクラス１、クラス２a 又はクラス２b の医療機器としてクラス分類する。

【カナダ（TPD)】

●Classification of Medical Devices Class I or Class II patient management software（正式ガイダンス）
Patient management software と呼ばれるソフトウェアを機能に応じてクラス１又はクラス２の医療機器としてクラス分類する。

（３）医療用アプリケーションソフトウェアの取扱いに関する現状の問題点

汎用ＰＣとの組合せで医療機器として製造販売される画像診断装置ワークステーションのアプリケーションソフトウェアの弊害事例を図３に示す。

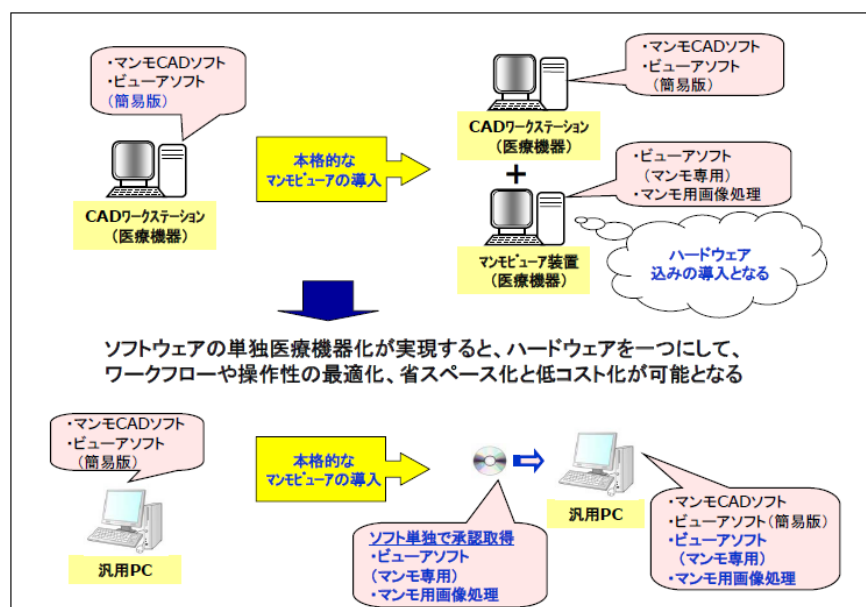



図３　汎用画像診断装置ワークステーションの弊害事例

画像診断装置ワークステーションの構成品には、市販データベースなどの各種の汎用ソフトウェアも利用されている。販売後（設置後）においても医療機器は厳格に構成品管理がなされるために医療現場では次のような弊害が生じている。

●医療用アプリケーションソフトウェア、汎用ハードウェア、および汎用ソフトウェアなどの組合せ変更ができないことから、医療現場のワークフローに適したカスタマイズ、操作性改善、および汎用ハードウェアの削減による省スペース化・低コスト化が困難である。
●付加価値がなく価格が上昇した医療機器の構成品となった汎用ハードウェアや汎用ソフトウェアの購入を余儀なくされる。
●陳腐化した汎用ハードウェアや汎用ソフトウェアを性能向上した製品に置き換えられない。

また、薬事規制を遵守することで医療用アプリケーションソフトウェアや汎用ハードウェアが厳格に構成品管理され、医療現場では前述したような弊害が生じていることから、これらの弊害を回避するために医療機器に該当する機能を持つソフトウェアを薬事承認取得せずに非医療機器として単独販売する企業が出現することが懸念される。薬事法の目的を無視したやり方であり、以下のような患者安全が危ぶまれる状況となり、医療事故に繋がるおそれがある。

●医療機器として承認審査されないため、品質、有効性、安全性が担保されない。
●医療機器ではないため、メーカーによる医療用アプリケーションソフトウェアの安全・　適正使用の情報提供が行われる保証がない。

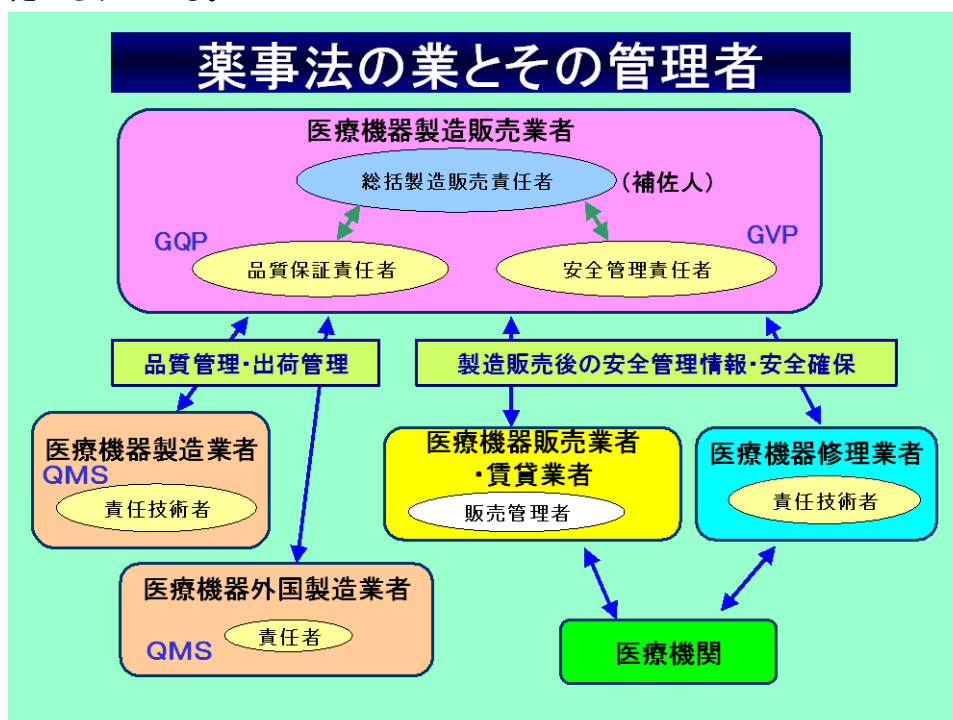
2.6 新規参入の障壁

医療機器の製造販売に新たに参入する場合の障壁および「医療用アプリケーションソフトウェアがインストールされた機器」でなければ医療機器として承認されない場合の課題として、以下の点があげられる。

・薬事法に基づく、医療機器製造販売業などの体制を設けることへの障壁
・品目毎の承認などの取得と規制下での活動に対する課題

（１）薬事法に基づく体制整備

①国内における医療機器に関する業態

国内で医療機器の製造販売などを行うためには、薬事法に基づく（ア）医療機器製造販売業（法人として1つの許可）、（イ）医療機器製造業（製造所単位）、（ウ）医療機器販売・賃貸業（営業所単位）、（エ）医療機器修理業（営業所単位）の許認可などが必要となり、体制および人的配置について定められている。

各業に対する要件は以下の通りである。

（ア）医療機器製造販売業：医療機器を製造販売するための許可（実製造は、製造業で、医療機関などへの販売は、販売業でしかできない）であり、上市した製品に対する法定な責任を負い、装置には名称および住所の表記が法的に求められる。体制としては、品質保証に関する体制や遵守事項に関する基準として「医療機器の品質管理の基準」（ＧＱＰ省令）と、製造販売後の安全管理の体制や遵守事項に関する基準として「医療機器の製造販売後安全管理の基準」（ＧＶＰ省令）への適合が必要になる。また、人的な配置として、医療機器全体の責任を負う総括製造販売責任者と、品質の責任者として品質保証責任者と、市場での安全を確保するための安全管理責任者の配置が必要となる。なお、製造販売する医療機器のクラス医療機器のクラスにより、第一種（高度管理医療機器）、第二種（管理医療機器）、第三種（一般医療機器）許可区分も異なる。（なお、上位許可では下位のものを扱える）。

（イ）医療機器製造業：医療機器を製造するための許可であり、製造販売業が承認などを取得した内容に基づき、当該医療器を製造し、製造販売業者を通じて出荷することができる。この体制として、医療機器の製造管理および品質管理や遵守事項に関する基準として「医療機器の製造管理および品質管理の基準」（ＱＭＳ［Quality Management System、品質マネジメントシステム］省令）への対応が必要になることと、人的な配置として、責任技術者が必要となる。許可は事業所毎に取得が必要となる。

（ウ）医療機器販売業・賃貸業：医療機器を医療機関などへ販売するための許可などであり、取り扱う医療機器のクラス（高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器）や、当該医療機器が特定保守管理医療機器（修理・保守点検にあたり、専門的知識や技能の必要とされる医療機器）へ該当・非該当かにより、許可、届出、届出不要の手続きとなる。許可などは営業所単毎に取得する必要があり、販売管理者の設置が必要となる。販売業における販売管理（記録や品質確保など）が薬事法施行規則にて定められている。なお、現在の医療用アプリケーションソフトウェアが搭載された医療機器である、汎用画像診断装置ワークステーションは、クラスⅡ、特定保守管理医療機器となるため、販売業は許可が必要となる。

（エ）医療機器修理業：医療機器の修理を行うための許可であり、取扱う医療機器の区分毎の許可が必要となる。区分は第１から第９区分までであるが、各区分に特定管理医用機器と特定管理医療機器以外の別がある。修理業における（修理管理や修理行為等）については薬事法施行規則に定められている。許可は営業所単毎に、取扱う区分をすべて含めて取得する必要があり、各区分の資格を有した責任技術者の設置が必要となる。汎用画像診断装置ワークステーションの場合、第一区分（画像診断システム関連）・特定保守管理医療機器区分の許可が必要となる。

②業態取得に関する障壁

上記で述べたとおり、医療機器を上市するためには、各業の許可が必要となり、そのためには、品質管理に関する体制を構築しなければならない。医療機器における品質マネジメントシステムの規格としては ISO13485（JIS Q 13485）があり、一般的な ISO9000/9001（JIS Q 9000/9001）に対し、医療機器固有の要求事項を加えたものがベースとなる。
新規参入者にとっては、以下の点が大きな障壁となっている。

（a）薬事法の要求を追加した「医療機器の製造管理および品質管理の基準」や「医療機器の品質管理の基準」へ適合できるよう社内体制・手順書を含めた構築が必要となる。なお、これらの品質システムの構築にあたっては、外部のコンサルタントなどを活用することで、対応することは可能である。

（b）人的配置が必要であり資格が定められている。資格としては、学歴（工学系の大学卒業、高専卒）を求めるものや、学歴に応じたその業務での経験が基本的に必要とされる点である。例えば、製造販売業における総括製造販売責任者においては、工学系学卒でかつ、該当する許可区分と同等以上許可を持つ製造販売業者における製造販売後安全管理に３年以上従事していたことが必要となる。同様に、販売管理者や修理業の責任技術者も同様に３年以上同様の業務へ従事していたことが必要であり、修理業においてはさらに厚生労働省が指定した講習を修了していることが必要となり、この受講資格に従事証明が必要となっている。このため、新たに参入するものは、取得しようとする業に応じて、当該資格を有している者を社外より確保するしか方法がなく、非常に大きな障壁になっている。

（c）新規参入者にとっては最初の薬事承認を得るまでの負荷が大きい。医療機器を上市するためには、品目ごとに承認あるいは承認を得る必要があるが、その申請書の作成が分かりにくいことや、未承認機器の広告活動ができないなど、販売においても他の装置とはことなる管理体制を構築する必要が生じ負担が大きい。また、これまでの医療機器と異なる新たな性能効能を持つ医療機器に該当する機器の場合（新医療機器に該当する場合など）には、臨床試験の実施および製造承認の取得に数年かかること場合が多く、開発が完了してから販売できるまでの期間が非常に長く、経営上の大きな負担となる。

（２）品目ごとの承認などの取得と規制下での活動

①製造販売承認などの取得に対する課題

医療機器を上市するためには、薬事法に基づく医療機器製造販売承認等（指定管理医療機器：薬事法登録認証機関への認証申請、一般医療機器：独立行政法人医薬品医療機器総合機構への届出）が必要となる。現時点では、汎用画像診断装置ワークステーションは承認品目であり、医療機器製造販売のための承認申請を行う必要がある。

現状の課題を以下に列記する。

(a) 承認申請の資料作成

承認申請の資料作成において、法令・通知などはあるが、詳細に解説されたテキストは少なく、申請書の作成方法がわかりにくい。

(b)一部変更の範囲

承認などを取得した医療機器においても、改善・改良を行った場合には、その変更内容に応じて承認事項一部変更承認などの取得や軽微変更届出を行うことが必要となるが、その判断の基本は行政通知などに記載されているものの実際の判断には経験が必要となる場合が多い。

(c)費用負担の増加

既存装置とは異なる新たな性能効能を持つ医療機器を開発した場合には、厚生労働大臣への医療機器製造販売承認申請は臨床試験結果を添付しなければならない品目があるが、この際の臨床試験

の手続きや管理、遵守事項に対しては基準「医療機器の臨床試験の実施の基準」が定められており、この基準を順守して実施したものでないと承認が困難となっている。この体制整備や臨床試験の実施は、着手から完了までの期間が長期間になり、また、費用負担も大きい。

(d)臨床導入への障壁

・医療用アプリケーションソフトウェアとして十分機能するにも係らず、現行の薬事法に照らし合わせるとハードウェアとの組み合わせでしか申請が出来ない。

・医療用アプリケーションソフトウェアの一部改良でも、ハードウェアとの組み合わせで再度の安全性確認が必要となる。

・承認基準・認証基準は既存の承認などをベースに作成されており、改善・改良を日々行う医療機器に追従できず、既存の認証基準に合わせた機能に制限するか、新たに治験などを行い申請が必要となる場合もある。

・診断や支援を目的とした医療用アプリケーションソフトウェアとしての評価項目が不明瞭であることは開発期間および審査期間の延長につながる。

(e)販売力・競争力の低下に繋がる危険性

比較的軽微なソフトウェアの改良（バージョンアップ）を頻繁に行う製品では、薬事申請を行うための工数や費用負担に対する効果が見合わず（低く）、メーカー側として改良の頻度を下げざるを得なくなる。その結果、顧客からメーカーへの不満が大きくなり、市場での競争力が失われる危険性がある。

②規制下での営業活動に対する課題

医療機器の販売などは薬事法で規制されており、未承認品の広告掲載や宣伝活動はできない。このため、開発中であるものについての営業活動はできなく、承認などを取得してからの営業となる。また、販売においても、販売業において販売記録などを残すことや、保健衛生上の危害の発生を防止するため、組み立て管理が必要な医療機器である設置管理医療機器と指定されている場合には販売業により、その装置を据付ける設置管理を行う必要がある。

③顧客の経済的不利益

ユーザー（病院等購入施設）は、ソフトウェア(CD-R、ダウンロードなど)だけ購入すれば欲しい機能を手に入れられるところを、ハードウェア(例えば汎用PC)も同時に購入しなければならない。また、医療用アプリケーションソフトウェアがインストールされたハードウェア(例えば汎用PC)の状態で医療機器として承認されているため、その医療機器としての汎用PCに、文章作成や作図用のアプリケーションソフトウェアをユーザーが自らインストールすることは医療機器の改造行為に当たるためできない。この為、専用PCとせざるを得ない。

（３）まとめ

医療用アプリケーションソフトウェアとしての医療機器化には、前述の様に新規参入業者にとっての障壁や課題も大きいが、国内医療産業の活性化のためにも、以下の点について十分に考慮した上で、ガイドラインの策定を早急に実施し、医療用アプリケーションソフトウェアとしての医療機器化を熱望する。

①医療に用いるアプリケーションソフトウェアに対しては使用する環境を配慮したリスクマネジメントを行い、システムの安全性を確保する必要がある。
②医療用アプリケーションソフトウェアとして評価すべき項目は何か明確にする必要がある。

参考文献

1) 藤田広志：マンモグラフィ CAD システムの現状, Medical Imaging Technology, 21 (1), 27-33, (2003).
2) 藤田広志：コンピュータ支援診断（CAD）の現状概観, 日本放射線技術学会雑誌, 63 (12), 1389-1395, (2007).
3) 藤田広志：CAD 実用化 10 周年ー臨床現場への導入の現状と課題ー, 新医療, 35 (10), No.406 (10 月号), 102-105, (2008).
4) 縄野　繁:CAD の臨床的有用性と課題ー精度向上と効率化に貢献しうるか, INNERVISION, 23 (8), 25-29, (2008).
5) T.W. Freer and M.J. Ulissey : Screening mammography with computer-aided detection: Prospective study of 12,860 patients in a community breast center, Radiology, 220 (3), 781-786, (2001).
6) D. Gur, J.H. Sumkin, H.E. Rockette, et al.: Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer-aided detection system, Journal of National Cancer Institute, 96 (3), 185-190, (2004).
7) R. Birdwell, P. Bandodkar, and D. Ikeda: Computer aided detection (CAD) with screening mammography in a university hospital setting, Radiology, 236, 451-457, (2005).
8) MJ. Morton, DH. Whaley, KR. Brandt, et al.: Screening mammograms: Interpretation with computer-aided detection – Prospective evaluation, Radiology, 239, 375-383, (2006).
9) JC. Dean and CC. Ilvento: Improved cancer detection using computer-aided detection with diagnostic and screening mammography: Prospective study of 104 cancers, AJR, 187 (July), 20-28, (2006).
10) JM. Ko, MJ. Nicholas, JB. Mendel, et al.: Prospective assessment of computer-aided detection in interpretation of screening mammography, AJR, 187, 1483-1491, (2006).
11) J.J. Fenton, S.H. Taplin, P.A. Carney, et al.: Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography, New England Journal of Medicine, 356 (14), 1399-1409, (2007).
12) S. Ciatto, N. Houssami, D. Gur, et al.: Computer-aided screening mammography, Correspondence, New England Journal of Medicine, 357 (1), 83-85, (2007).
13) N. Karssemeijer, J.D. Otten, A.L. Verbeek, et al.: Computer-aided detection versus independent double reading of masses on mammograms, Radiology, 227 (1), 192-200, (2003).
14) L.A.L. Khoo, P. Taylor, and R.M. Given-Wilson: Computer-aided detection in the United Kingdom National Breast Screening Programme: Prospective study, Radiology, 237 (2), 444-449, (2005).

15) F.J. Gilbert, S.M. Astley, M.A. McGee, et al.: Single reading with computer-aided detection and double reading of screening mammograms in the United Kingdom National Breast Screening Program, Radiology, 241 (1), 47-53, (2006).
16) 飯沼　武：検診マンモグラフィ CAD の費用効果分析（二重読影と一人読影＋CAD の比較），第 27 回日本医用画像工学会大会，予稿集 CD-ROM, B2-02, (2008).
17) A.H.T.Le, B.Liu, and H.K.Huang: Integration of computer-aided diagnosis/detection (CAD) results in a PACS environment using CAD-PACS toolkit and DICOM SR, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 4 (4), 317-329, (2009).

18) 藤田広志：より輝ける画像情報の高度利用へ，映像情報メディカル，4 月号特集「画像診断・未来予想図」，42(4), 364-365 (2010).
19) http://www.medipattern.com/solutions_bcad.aspx　（Medipattern 社）.

20) 阿部弥生、位藤俊一他: B-CADTM を用いた BI-RADS レポーティングシステム,第 21 回日本乳腺甲状腺超音波診断会議抄録集, R-21, 2008.
21) C.M.Chen,Y.H.Chou,et al: Breast lesions on sonogram:Computer-aided diagnosis with nearly setting independent features and artificial neural networks, Radiology,226(2),504-514,2003.
22) K.Horsch,M.L.Giger,et al: Computerized diagnosis of breast lesions on ultrasound, Med. Phys.,29(2),157-164,2002.
23) R.F.Chang,W.J.Wu,et al: Super vector machines for diagnosis of breast tumors on US images, Acad. Radial.,10(2),189-197,2003.
24) 長澤 亨、今野佐智代、高田悦雄小林久雄: 画像解析による超音波乳房画像に対するコンピュータ支援診断システムの開発，第 21 回日本乳腺甲状腺超音波診断会議抄録集，R-23, 2008. 132-135, 1998.
25) Chou Y.-H, Tiu C.-M, Chen J., Chang R.-F :Automated Full-field Breast Ultrasonography:The Past and The Present, J Med Ultrasound, 15(1), 2007.
26) Y. Ikedo, D.Fukuoka, T.Hara, H.Fujita, E.Takada, T.Endo, and T.Morita: Development of a fully automatic scheme for detection of masses in whole breast ultrasound images, Medical Physics, 34 (11), 4378-4388, 2007.
27) A. Ito, E. Ueno, E. et al: Breast Disease: Clinical Application of Ultrasound Elastography for Diagnosis, Radiology, Vol. 239, pp. 341-350, 2006.
28) M. Yamazaki, H. Takizawa, T. Shiina: Computer-aided Diagnosis of Diffuse Disease based on Ultrasound Elasticity Images 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, pp.2033-2035, 2008.

3. 平成 21 年度開発ワーキンググループの活動

ＣＡＤ（コンピュータ診断支援装置）の開発ガイドラインの策定、医療機器におけるソフトウェアの在るべき姿を検討することを目的に、開発ワーキンググループ委員会を設置した。平成２１年度は 2 回開催(2 月 26 日、3 月 12 日)し、当該技術の研究開発の現状、臨床に与える効果、国外における審査・承認の状況などに関して調査・分析した。

3.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 22 年 2 月 26 日（金） １７：００～１９：３０

(2) 配布資料

資料１：委員一覧
資料２：医療機器開発ガイドライン策定事業の概要
資料３：講演１の資料
資料４：講演２の資料
資料５：調査・分析項目
参考資料１：関連する一般名称
参考資料２：過去に策定した開発ガイドラインの例（人工心臓）
参考資料３：策定したガイドラインに関連する厚労省通知

(3) 出席者

委員：小畑秀文、森山紀之、安藤裕、椎名毅、縄野繁、清水昭伸、仁木登
藤田広志、大西順一、鴛田栄二、軸丸幸彦、古川浩、諸岡直樹
経産省：廣瀬大也
オブザーバー：池田潔（医薬品医療機器総合機構）
事務局：本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①ガイドライン事業の概要説明

開発ＷＧ事務局から本事業の目的、実施内容などに関して、資料２を用いて説明した。

②話題提供

講演１：「医療用アプリケーションソフトウェアの早期医療機器化への取り組み」

資料３を用いて軸丸委員・古川委員・鴛田委員より以下の話題提供がなされた。諸外国（米国、カナダ、欧州、オーストラリア、韓国、中国など）では医療用アプリケーションソフトウェアは、既に「単独医療機器化」されている。国内では薬事法上「機械器具等」とあり、「モノ」として医療機器を捉える扱いになっている。このため、医療用アプリケーションソフトウェアの「効果・効能」を明示したうえで、PC やワークステーションなどの機器にインストールして承認を取得する。製造販売業者はソフトウェアの追加・変更する際には「承認・一変」申請する。インストールは「製造行為」と位置づけられる。単独医療用アプリケーションソフトウェアは規制外で流通している状況にある。これらの実態を鑑み国際整合化、経済効果並びに医療用アプリケーションソフトウェアの「品質」「有効性」「安全性」を担保するためにも「医療機器化」が急務であり、医療機器化にあたっては、その「効果・効能」のリスクに応じた適切な規制が望まれる。

講演２：「ＪＩＲＡのＣＡＤ審査迅速化への取り組みについて」

資料４を用いて諸岡委員より以下の話題提供がなされた。CAD（診断支援）装置に関する承認申請の現状が報告された。米国におけるCAD装置は、次のように分類されている。「CADe」は検出支援が目的で、診断を行うものではなく、他方、「CADx」は良悪性鑑別支援や病気の進行度や重症度の提供支援など検出を越える範囲の診断支援を行うものとして区別する。CADe：コンピュータ支援検出（NWE（結腸コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ支援検出）、OEB（肺コンピュータ断層撮影システム、コンピュータ支援検出）、OMJ（胸部X線写真、コンピュータ支援検出））は510Kによる届出にて、また、CADxコンピュータ診断支援装置はPMAによる承認申請となっている。日本においては、CADeに該当する製品は３品目に止まっている。JIRAのCAD-WGとしては、これら現状を調査し、審査の迅速化のための課題整理を行っている。

③討議

資料５を用いて本委員会の進め方に関して議論し、ＣＡＤ装置に関する以下の項目に関して現状調査と分析を実施する。次回の委員会において各委員が報告する。

（ａ）ＣＡＤの効果、医療経済（経済効果）
（ｂ）ＣＡＤに関する技術開発の現状
（ｃ）ＣＡＤ装置に対する薬事審査の国内外動向
（ｄ）ＣＡＤ装置に対する臨床からの要求事項
（ｅ）医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する国内外の動向および現状と問題点
（ｆ）新規参入の障壁

3.2 第２回開発 WG 委員会

⑴ 開催日時: 平成 22 年 3 月 12 日（金）１８：００～２０：２０

⑵ 配布資料

資料１：第１回開発ＷＧ委員会議事録（案）
資料２：現状分析の結果　（ＣＡＤの効果、医療経済（経済効果）、安藤委員）
資料３：現状分析の結果　（マンモグラフィＣＡＤの普及、藤田委員）
資料４：現状分析の結果　（ＣＡＤに関する技術開発の現状、椎名委員）
資料５：現状分析の結果　（肺がん･大腸がんのＣＡＤに関する技術開発の現状、仁木委員）
資料６：現状分析の結果　（肝臓ＣＡＤ、清水委員）
資料７：現状分析の結果　（ＣＡＤ装置に対する薬事審査の国内外動向、諸岡委員）
資料８：現状分析の結果　（ＣＡＤ装置に対する臨床からの要求事項、森山委員）
資料９：現状分析の結果　（ＣＡＤシステムに対する医師からの要求、縄野委員）
資料 10：現状分析の結果　（新規参入の障壁、大西委員）

⑶出席者

委員：小畑秀文、森山紀之、椎名毅、縄野繁、清水昭伸、仁木登、
　　　藤田広志、大西順一、鴛田栄二、軸丸幸彦、古川浩、諸岡直樹
経産省：廣瀬大也、加藤弘、吉野正人
オブザーバー：池田潔（医薬品医療機器総合機構）、齊藤泰男（ＮＥＤＯ）
事務局：本間一弘、鷲尾利克（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①コンピュータ診断支援技術の現状分析

横井英人教授（香川大学医学部附属病院）から「医療機器ソフトウェアに関する薬事上の検討課題」に関する話題提供があった。GHTF 参加国において医療機器ソフトウェアの単独承認が実施されており、ハードウェアとしてのみ承認しているのは日本のみである。製造管理などの問題も想定されるが、国際的には単独承認化の方向である。

②討議

・現状分析の結果報告と討議（各委員）

各委員が調査した下記の課題に関して分析した。

a) ＣＡＤに関する技術開発の現状

資料３、資料４、資料９および資料 10 を用いて、標記の審議がなされた。肺・大腸、肝臓、膵臓、乳房が当面の対象部位であり、複数のモダリティ（Ｘ線、ＭＲＩ、超音波、脳波、心電、など）が対象になる。研究開発が進んでおり、薬事承認申請も十分に想定される。モダリティ毎にデータ収集方法が異なり、診断情報が異なる。また、各モダリティで使用する検査診断機器が多様化しており、各々の機能や仕様が異なる。

b) ＣＡＤ装置に対する薬事審査の国内外動向

資料５を用いて、標記の審議がなされた。米国ＦＤＡでは、CADe（コンピュータ支援検出）は 510k 相当、CADx（コンピュータ支援診断）は PMA 相当としている。

c) ＣＡＤ装置に対する臨床からの要求事項

資料６および７を用いて、標記の審議がなされた。検出ミスや判断ミスの低減、読影医の負担軽減にとって有益である。臨床では集団検診、外来診療、経過観察などへの利用が想定される。適正な機能を有し、かつ、正しく使用されれば臨床診断に有益である。ＣＡＤ装置の使用に際しては高い信頼性（高い検出能）が必要である。また、経過観察を行うために過去に収集されたデータを参照できる必要がある。また、複数の検査診断機器への対応、前出の多様化への対応も求められる。

d) 医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する国内外の動向および現状と問題点、新規参入の障壁

前回の資料（第１回委員会資料３、４）および資料８を用いて、国内外の動向および現状と問題点、新規参入の障壁に関して討議した。

以上の審議の結果、本委員会としては以下を結論とする。ＣＡＤにおいては、適正な機能を有し、かつ、正しく使用されれば臨床診断に有益である。また、「品目仕様」、「評価項目」、「国際協調」に関して早急に検討すべきである。

③今後の展開

１）合同検討会における報告

合同検討会が 3 月 15 日（月）に開催される。同会にて本年度における本ワーキンググループの活動を報告する。

２）今後の方針

今後において、「技術的評価項目を明示した開発ガイドラインの策定」、「医療機器におけるソフトウェアの取り扱い」を検討すべきであることを提言する。

４．平成２１年度の総括と今後の展望

当該分野の国内有識者を委員として開発ワーキンググループを組織し、CAD およびソフトウェアを主体する医療機器に対する国内外の技術動向、臨床ニーズ、薬事審査状況などの現状を分析した。CAD 装置は検出ミスや判断ミスの低減、読影医の負担の軽減などを目的とし、集団検診、外来診療などの臨床的価値を有する。ＣＡＤ装置の技術開発は、複数の部位（頭部、肺、大腸、肝、膵、胃、乳房、など）を対象とし、モダリティも多種に及ぶ（X 線、MRI、超音波などの画像、脳波、心電などの波形）。また、モダリティ毎にデータ収集方法が異なり、多様化している検査診断機器の機能や仕様への対応が必要になる。CAD 装置は、コンピュータ支援検出を主目的とする CADe とコンピュータ支援診断を実施する CADx に大別される。

本ワーキンググループにおける検討の結論として、CAD 装置は診断に寄与するための適正な機能を有し、臨床において正しく使用されれば診断に有益であると結論する。また、下記に関して早急に検討すべきであると考える。

・品目仕様（検出機能・診断機能、前処理、結果提示など）
・評価項目（性能や機能、評価用ＤＢの提供など）
・国際協調（医療機器のソフトウェアに対する技術的評価）

これらの議論を踏まえた上で、本ワーキンググルーとしては、今後において以下を推進すべきであることを提言する。

・CAD 装置に関する技術的評価項目を明示した開発ガイドラインの検討
・医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する技術的検討
　　（安全性、性能評価、製造管理などを技術面から検討する）

Ⅵ. 事業の評価と今後への課題

本委託事業では、産業技術総合研究所内部に「医療機器開発ガイドライン検討実務委員会（委員長：赤松幹之　人間福祉医工学研究部門長）」を設置し、経済産業省「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」および厚生労働省「次世代医療機器評価指標検討会」合同検討会において決定された医療機器ガイドライン策定対象分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループを設置し、技術調査の実施、ガイドライン策定のための問題点の抽出、ガイドラインにおいて規定すべき内容の実証試験などを実施した。

１. 再生医療分野（細胞シート）

１３名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、２回の会合と電子メール会議などにより、再生医療の産業化に関する基本方針の検討、ISO（特に、TC150 と TC198）における議論との整合、第３次規制改革答申との整合、再生医療産業や再生医療支援機器製造産業における機器開発のニーズ調査の実施などを行った。

これらの検討結果は、開発ガイドラインとして「除染パスボックス設計ガイドライン２００９（案）」を取りまとめた。

２. 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）

１１名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、４回の会合と電子メール会議などにより、患者個々の求める性能と骨格構造に最適化された高い生体適合性を有するインプラントを開発する際に有用となる試験項目や製造過程などに関して、必要性、適応範囲、症例のイメージ、製品イメージなどを中心に議論した。

これらの検討結果は、開発ガイドラインとして「カスタムメイド骨接合材料の開発ガイドライン（案）」を取りまとめた。また、人工関節に関しては、開発ガイドラインの前提となる「カスタムメイド人工関節の開発に関する考え方(案)」を示した。

３. バイオニック医療機器分野（神経刺激装置）

９名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、５回の会合と電子メール会議などにより、神経刺激を行う機器の現状技術や企業の開発動向、関連する標準化の動向などに関する調査を継続するとともに、開発ガイドラインの策定を図った。

これらの検討結果は、開発ガイドラインとして「植込み型神経刺激装置開発ガイドライン（案)」を取りまとめた。

４. ナビゲーション医療分野（位置決め技術）

６名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、２回の会合と電子メール会議などにより、ナビゲーション医療分野の医療機器における位置的精度の確保、関連する標準化の動向などに関する調査を継続するとともに、開発ガイドラインの策定を図った。

これらの検討結果は、開発ガイドラインとして「ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関するガイドライン（案)」を取りまとめた。

５．ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）

９名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、３回の会合と電子メール会議などにより、実際の手術ロボットに関するトレーニングに対象として、規定すべき内容などに関する検討、手順書を策定した。

これらの検討結果に基づいて、開発ガイドラインの前提となる「医療機器トレーニング設計開発ガイドラインの考え方」を示した。

６．テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

８名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、当該分野の技術開発の現状、諸外国における医療機器としての承認状況を調査分析した。

この結果、開発ワーキンググループとして、「遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ」に関するガイドライン策定の必要性が提言された。

７．　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

１３名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、ソフトウェアを主体とするＣＡＤ装置に関する技術開発の動向、臨床診断や医療経済的な効果、臨床からの要求事項、国内外における医療機器としての承認状況などを調査分析した。

この結果、開発ワーキンググループとして、「コンピュータ診断支援装置」に関する技術的評価項目を明示した開発ガイドラインの検討、医療機器におけるソフトウェアの取り扱いに関する技術的検討の必要性が提言された。

あとがき

医療機器の臨床床導入のためには、円滑な機器の開発、迅速な薬事審査、市販後の安全維持の３者を総括的に検討すべきである。これにより、関連する産業の発展、国際競争力の強化、安心・安全な機器の利用、国民のＱＯＬの向上に大きく寄与する。円滑な機器の開発と迅速な薬事審査などのためには医療機器ガイドラインが有益である。これを策定することが求められ、本事業が開始された。

平成２１年度は、再生医療分野（細胞シート）、体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）、バイオニック医療機器分野（神経刺激装置）、ナビゲーション医療分野（位置決め技術）、ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）、テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）、画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）の７課題の開発ワーキンググループを設置し、厚生労働省の事業に基ずいて設置された審査ＷＧと連携して開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面から検討した。この結果、再生医療分野、体内埋め込み型材料分野、バイオニック医療機器分野、ナビゲーション医療分野における総計４件の開発ガイドライン（案）を、またそれに準ずる開発ガイドラインに関する考え方を２件（高生体適合性インプラント、トレーニングシステム）を提案するに至った。

他方、本事業において過去に提案された８件の開発ガイドラインに対して、学会における講演、工業会に対する解説、インターネットを利用した情報の開示、英文化して諸外国へ発信などを実施し、普及に努めた。

合同検討会委員および開発ＷＧ委員はもとより、審査ＷＧ委員、経済産業省および厚生労働省の関係者各位、関連する工業会および学会の関係者の方々には多くのご支援と情報提供並びに有益な助言を頂いた。実務委員会を代表して心から感謝申し上げる次第である。

平成２２年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
本間　一弘

この報告書は、平成２１年度に独立行政法人　産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

平成２１年度　戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）
事業報告書

連絡先
〒100-8901
東京都千代田区霞が関１－３－１
経済産業省商務情報政策局サービス産業課　医療・福祉機器産業室
TEL：03-3501-1562
FAX：03-3501-6613
URL：http://www.meti.go.jp/

発行
〒305-8566
茨城県つくば市東１－１－１
独立行政法人　産業技術総合研究所　人間福祉医工学研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX：029-861-7014
E-Mail：human-ws@m.aist.go.jp